

# ̄ S U P L E M E N T O

II SIMPOSIO · JÓVENES INVESTIGADORES

*INSTITUTO DE ESPAÑA*

*Desde 1879*

# A N A L E S

DE LA  
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA  
DE ESPAÑA



̄ S U P L E M E N T O  
Nº 140 (02)

An RANM - 140.02 - Supl.01 AÑO 2023 [SEGUNDA ÉPOCA]

DOI: 10.32440/ar.2023.140.02.supl01



REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

**Revista editada por:**



**REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA**

*Calle de Arrieta, 12. 28013 - MADRID*

*Teléfonos: 91 547 03 18 - 91 547 03 19*

*Fax: 91 547 03 20*

*Depósito Legal: M. 5.020.—1958*

*I.S.S.N. 0034-0634*

**Presidente Comité Editorial**

**Eduardo Díaz-Rubio García**  
*Presidente de la Real  
Academia Nacional de Medicina  
de España*

**Directora Científica**

**María Castellano Arroyo**  
*Académica de Número de la Real  
Academia Nacional de Medicina  
de España*

**Editora Jefe**

**Ana M<sup>a</sup> Villegas Martínez**  
*Académica de Número de la Real  
Academia Nacional de Medicina de  
España*

**Consejo Editorial**

**Eduardo Díaz-Rubio García**  
*Catedrático y Jefe de Servicio  
de Oncología Médica. Hospital  
Universitario Clínico San Carlos.  
Facultad de Medicina, Universidad  
Complutense de Madrid*

**Antonio Campos Muñoz**  
*Catedrático de Histología.  
Universidad de Granada*

**Ana M<sup>a</sup> Villegas Martínez**  
*Catedrática de Hematología.  
Universidad Complutense de Madrid*

**Manuel Díaz-Rubio García**  
*Catedrático Patología y Clínica  
Médicas. Universidad Complutense  
de Madrid*

**José Miguel García Sagredo**  
*Jefe del Servicio de Genética Médica.  
Hospital Ramón y Cajal*

**Francisco José Rubia Vila**  
*Catedrático de Fisiología.  
Universidad Complutense de Madrid*

**José Luis Carreras Delgado**  
*Catedrático de Medicina Nuclear.  
Universidad Complutense de Madrid*

**Julián García Sánchez**  
*Catedrático de Oftalmología.  
Universidad Complutense de Madrid*

**Editores Asociados**

**José Tuells Hernández**  
*Académico Correspondiente*

**Carmen Ayuso García**  
*Académica Correspondiente*

**Luis Donoso Bach**  
*Académico Correspondiente*

**Comité Científico**

**Pedro Sánchez García · Farmacología**  
*Catedrático de Farmacología. Universidad Autónoma de Madrid*

**Emilio Gómez de la Concha · Inmunología Clínica**  
*Jefe del Servicio de Inmunología. Hospital Clínico de Madrid*

**José Antonio Clavero Núñez · Obstetricia**  
*Catedrático de Obstetricia y Ginecología. Universidad  
Complutense de Madrid*

**Enrique Casado de Frías · Pediatría**  
*Catedrático de Pediatría y Puericultura. Universidad  
Complutense de Madrid*

**Joaquín Poch Broto · Otorrinolaringología**  
*Catedrático de Otorrinolaringología. Universidad Complutense  
de Madrid*

**Francisco José Rubia Vila · Fisiología**  
*Catedrático de Fisiología. Universidad Complutense de Madrid*

**Diego M. Gracia Guillén · Bioética**  
*Catedrático de Historia de la Medicina. Universidad  
Complutense de Madrid*

**Manuel Díaz-Rubio García · Medicina Interna**  
*Catedrático Patología y Clínica Médicas. Universidad  
Complutense de Madrid*

**Gonzalo Piédrola Angulo · Epidemiología Hospitalaria**  
*Catedrático de Microbiología y Parasitología. Universidad de  
Granada*

**Guillermo Suárez Fernández · Ciencias Veterinarias**  
*Catedrático de Microbiología, Virología e Inmunología.  
Universidad Complutense de Madrid*

**Juan del Rey Calero · Microbiología y Parasitología Médica**  
*Catedrático de Medicina Preventiva. Universidad Autónoma de  
Madrid*

**Luis Pablo Rodríguez Rodríguez · Rehabilitación**  
*Catedrático de Rehabilitación. Universidad Complutense de Madrid*

**Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández · Endocrinología  
Experimental**  
*Catedrático de Fisiología y Endocrinología Experimental.  
Universidad Complutense de Madrid*

**José Luis Carreras Delgado · Medicina Física**  
*Catedrático de Medicina Nuclear. Universidad Complutense de  
Madrid*

**Julián García Sánchez · Oftalmología**  
*Catedrático de Oftalmología. Universidad Complutense de Madrid*

Enrique Moreno González · Cirugía General  
*Catedrático de Patología Quirúrgica. Universidad  
Complutense de Madrid*

Francisco González de Posada · Arquitectura e Ingeniería  
Sanitarias  
*Catedrático de Física Aplicada. Universidad Politécnica de Madrid*

María del Carmen Maroto Vela · Microbiología y  
Parasitología Médica  
*Catedrática de Microbiología y Parasitología. U. de Granada*

Enrique Blázquez Fernández · Biología Molecular  
*Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad  
Complutense de Madrid*

Federico Mayor Zaragoza · Farmacia  
*Catedrático de Bioquímica. Centro de Biología Molecular  
"Severo Ochoa". Universidad Autónoma de Madrid*

Antonio Campos Muñoz · Histología  
*Catedrático de Histología. Universidad de Granada*

Carlos Seoane Prado · Ciencias Químicas  
*Catedrático de Química Orgánica. Universidad Complutense  
de Madrid*

Manuel Escudero Fernández · Ginecología  
*Catedrático de Obstetricia y Ginecología. Universidad  
Complutense de Madrid. Catedrático de Cardiología.  
Universidad de Cantabria*

Eduardo Díaz-Rubio García · Oncología  
*Catedrático y Jefe de Servicio de Oncología Médica. Hospital  
Universitario Clínico San Carlos. Facultad de Medicina,  
Universidad Complutense de Madrid*

Vicente Calatayud Maldonado · Neurocirugía  
*Catedrático de Neurocirugía. Universidad de Zaragoza*

José Miguel García Sagredo · Genética Humana  
*Responsable del Servicio de Genética Médica. Hospital Ramón y Cajal*

Alberto Galindo Tixaire · Ciencias Físicas  
*Catedrático de Física Teórica. Universidad Complutense de Madrid*

José Manuel Ribera Casado · Gerontología y Geriatria  
*Catedrático de Geriatria. Universidad Complutense de Madrid*

María Castellano Arroyo · Medicina Legal  
*Catedrática de Medicina Legal. Universidad de Granada*

Gabriel Téllez de Peralta · Cirugía Torácica  
*Catedrático de Cirugía Cardiovascular y Torácica.  
Universidad Autónoma de Madrid*

Santiago Ramón y Cajal Agüeras · Anatomía Patológica  
*Catedrático de Anatomía Patológica de la Universidad.  
Autónoma de Barcelona*

Ana María Villegas Martínez · Hematología y Hemoterapia  
*Catedrática de Hematología. Universidad Complutense de Madrid*

Luis Martí Bonmatí · Radiología y Radiodiagnóstico  
*Director del Área Clínica de Imagen Médica. Hospital  
Universitario La Fe, de Valencia*

Javier Sanz Serrulla · Historia de la Medicina  
*Doctor en Medicina y Cirugía. Doctor en Historia. Doctor en  
Odontología,*

José A. Obeso Inchausti · Neurología  
*Catedrático de Medicina de la Universidad CEU San Pablo de Madrid.*

Arturo Fernández-Cruz Pérez · Medicina Social  
*Catedrático de Medicina Interna. Universidad Complutense  
de Madrid*

José Antonio Rodríguez Montes · Cirugía General  
*Catedrático de Cirugía. Universidad Autónoma de Madrid*

Pedro Guillén García · Traumatología y Cirugía Ortopédica  
*Jefe de Servicio de Traumatología de la Clínica CEMTRO de Madrid*

Miguel Sánchez García · Medicina Intensiva  
*Jefe de Servicio. Medicina Intensiva. Hospital Clínico San  
Carlos, Madrid.*

Jorge Alvar Ezquerro · Medicina Preventiva y Social  
*Jefe de área en el Centro Nacional de Medicina Tropical del  
Instituto de Salud Carlos III*

Fernando Gilsanz Rodríguez · Anestesiología y Reanimación  
*Catedrático de Anestesia-Reanimación. Prof. Emérito.  
Universidad Autónoma. Madrid.*

María Trinidad Herrero Ezquerro · Anatomía  
*Catedrática de Anatomía y Embriología Humana. Facultad  
de Medicina de la Universidad de Murcia.*

Francisco Javier Burgos Revilla · Urología  
*Catedrático de Urología. Universidad de Alcalá.*

Mónica Marazuela Azpiroz · Endocrinología, Metabolismo  
y Nutrición  
*Catedrática de Endocrinología y Nutrición. Universidad  
Autónoma de Madrid*

Celso Arango López · Psicología Médica  
*Catedrático de Psiquiatría. Universidad Complutense de  
Madrid*

Esteban Daudén Tello · Dermatología  
*Catedrático de Dermatología. Universidad Autónoma de  
Madrid.*

Rubens Belfort · Presidente Academia de Medicina de Brasil  
*Profesor titular Departamento de Oftalmología de la  
Universidad Federal de Sao Paulo*

Graciela Lago · Presidente Academia de Medicina de  
Uruguay  
*Asistente, Profesora Adjunta al Departamento de Medicina  
Nuclear, Facultad de Medicina Universidad de la República, Uruguay.*

Emilio Roessler Bonzi · Presidente Academia de Medicina  
de Chile

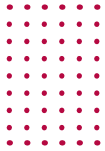
José Halabe Cherem · Presidente Academia Nacional de  
Medicina de México

Aristides Baltodano Agüero · Presidente Academia Nacional  
de Medicina de Costa Rica

# ̄ S U P L E M E N T O

## II SIMPOSIO · JÓVENES INVESTIGADORES

### MARCO Y JUSTIFICACIÓN



En colaboración con la Fundación Teófilo Hernando (FTH), la Real Academia Nacional de Medicina (RANME) creó el Foro Teófilo Hernando de Jóvenes Investigadores. Nació con este nombre para honrar la memoria del adelantado de la farmacología española, don Teófilo Hernando Ortega, quien introdujo en la Universidad española la farmacología como materia docente y científica en el primer tercio del siglo XX. Su formación farmacológica se hizo al lado de Osswald Schmiedeberg, creador de la moderna farmacología en el Estrasburgo alemán de finales del Siglo XIX y principios del XX. Obtuvo la Cátedra de Terapéutica y Arte de Recetar de la madrileña Universidad Central en 1912, que transformó en una disciplina que trataba del manejo clínico de los medicamentos y sus riesgos, anticipándose así a hoy llamada farmacología clínica. Creó una amplia escuela de farmacólogos que a su vez extendieron sus ideas sobre la farmacología básica y clínica por todas las universidades españolas. Algunos de sus discípulos también fueron profesores e investigadores en centros extranjeros. Hace 100 años en 1922, don Teófilo Hernando ingresó en la RANME como académico de número.

La ciencia en general, y las ciencias biológicas y médicas en particular, no tienen en España el nivel de apoyo social y económico del que gozan en países de nuestro entorno europeo como Alemania, Francia o el Reino Unido, por no hablar de los EEUU o Japón. Por otra parte, además del apoyo social e institucional antes mencionado, el desarrollo de las ciencias biomédicas en España exige dar el máximo protagonismo a los jóvenes que han enfocado su vocación y carrera profesional hacia la práctica de la ciencia.

Por otra parte, cabe destacar que en Madrid se organizan numerosas conferencias y simposios científicos sobre temas biológico-médicos. A estas actividades suele invitarse a científicos y médicos consagrados, que tienen una confortable posición social a nivel nacional e internacional. Sin embargo, con ser relevantes, estas actividades no ponen en contexto la enorme importancia que tienen los jóvenes científicos para el desarrollo de una ciencia acorde con la posición socioeconómica de España en el contexto europeo y mundial. Por ello, la creación del Foro podría sin duda contribuir a la mayor visibilidad social de los jóvenes investigadores y de la ciencia competitiva internacionalmente que practican. También con esta actividad se reforzará la figura histórica de don Teófilo Hernando, que fue académico de número de la RANME, en 1922.



## II SIMPOSIO **JÓVENES INVESTIGADORES**

### Comité Organizador

- Presidenta** **Sandra Jurado Sánchez**  
Científico Titular  
Instituto de Neurociencias, CSIC-UMH
- Vice-Presidente** **Rafael León**  
Investigador. Instituto de Química Médica, CSIC
- Vocales** **Jara Pérez Jiménez**  
Científico Titular  
Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición, CSIC
- Pablo Pelegín Vivancos**  
Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Universidad de Murcia
- Juan Antonio Moreno**  
Investigador Ramón y Cajal. Instituto de Neurociencias, CSIC-UMH
- Gestión** **Arturo García de Diego**  
Director Fundación Teófilo Hernando  
Instituto-Fundación Teófilo Hernando, UAM, Madrid
- Francisco José Fernández**  
Gerente Real Academia Nacional de Medicina de España, Madrid
- Luis Arostegui Plaza**  
Producción Técnica y Comunicación Real Academia Nacional de Medicina de España, Madrid

### Comisión Científica

- Presidente** **Eduardo Díaz-Rubio**  
Presidente de la RANME  
Académico de Número de la RANME  
Catedrático Emérito de Oncología. Universidad Complutense de Madrid
- Vocales** **Pedro Sánchez García**  
Académico de Número de la RANME. Catedrático Emérito de Farmacología  
Universidad Autónoma de Madrid. Presidente de Honor de la FTH
- José Miguel García Sagredo**  
Académico de Número de la RANME. Secretario General de la RANME  
Profesor Honorario, Universidad de Alcalá de Henares
- Antonio García García**  
Académico Correspondiente Honorario de la RANME. Presidente de la FTH  
Catedrático Emérito de Farmacología, Universidad Autónoma de Madrid
- Secretaría** **Manuela García López**  
Directora del Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento  
Catedrática de Farmacología  
Universidad Autónoma de Madrid

### Miembros del Foro

|                            |                            |                             |
|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Rafael León                | Jara Pérez Jiménez         | Andrés A. Maldonado Morillo |
| Sandra Jurado              | Juan Fortea                | María Mittelbrunn           |
| Pablo Pelegrín             | Alberto Ocaña              | Juan Antonio Moreno Bravo   |
| Enrique J. Cobos del Moral | Jordi Poater Teixedor      | David Baglietto Vargas      |
| Rafael Fernández Leiro     | María Dolores Sánchez Niño | Guadalupe Sabio             |



## II SIMPOSIO JÓVENES INVESTIGADORES

# PROGRAMA

10:00 - 12:00

Inscripción y recogida de documentación

12:00

Bienvenida

**Eduardo Díaz-Rubio García** (Presidente de la RANME)

**Antonio García García** (Presidente FTH)

### 17 de mayo de 2023

#### **SESIÓN I. NUEVOS DESARROLLOS EN NEUROCIENCIAS**

*(Moderadores: Antonio Campos, Antonio G. García, Manuela García Lopez)*

**12:30 Obesidad y Alzheimer: Nuevos mecanismos patogénicos entre dos viejos conocidos**

*David Baglietto*

*Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología. Universidad de Malaga*

**12:50 Efecto del envejecimiento en los circuitos neuronales implicados en el comportamiento social**

*Sandra Jurado Sánchez*

*Instituto de Neurociencias, CSIC-UMH, Alicante*

**13:10 Combinación de dianas terapéuticas basado en redes patológicas para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson**

*Rafael León Martínez*

*Instituto de Química Médica, CSIC, Madrid*

**13:30 Estudio del desarrollo de las conexiones cerebelosas eferentes en el ratón**

*Juan Antonio Moreno Bravo*

*Instituto de Neurociencias, CSIC-UMH, Alicante*

# JÓVENES INV

## **SESIÓN II. ENFERMEDADES CRÓNICAS Y METABÓLICAS**

*(Moderadores: José Manuel Ribera Casado, Manuela G. López, Sandra Jurado)*

### **15:30 Regulación del inflammasoma en síndromes autoinflamatorios**

*Pablo Pelegrín Vivancos*

*Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). Universidad de Murcia*

### **15:50 Búsqueda de nuevos factores nefroprotectores**

*María Dolores Sánchez Niño*

*IIS-Fundación Jiménez Díaz. Dpto. Farmacología, UAM, Madrid*

### **16:10 Dieta, sueño y riesgo cardiometabólico: del círculo vicioso al círculo virtuoso**

*Jara Pérez Jiménez*

*Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN-CSIC)*

*CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas, ISCIII*

### **17:00 Receptor sigma-1: Modulación de la sensibilización periférica**

*Enrique Cobos del Moral*

*Universidad de Granada*

### **17:20 Transferencias musculares libres para lesiones de nervio periférico. Presente y futuro.**

*Andrés Maldonado*

*Unidad del Nervio Periférico y Plexo Braquial. Hospital Universitario de Getafe, Madrid*

### **17:40 Células mieloides y esteatosis hepática: ¿amigos o enemigos?**

*M<sup>a</sup> Magdalena Leiva Arjona*

*Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL. Universidad Complutense de Madrid*

## **18 de mayo de 2023**

## **SESIÓN III. NUEVAS METODOLOGÍAS FUNDAMENTALES Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS**

*(Moderadores: José Miguel García Sagredo, Pedro Sánchez García, Pablo Pelegrin)*

### **09:30 Lectura y eliminación del análogo de fosfonio de la trimetilisina por proteínas epigenéticas**

*Jordi Poater Teixidor*

*Instituto de Química Teórica y Computacional, Universidad de Barcelona, Barcelona*

### **09:50 Desarrollo de nuevas estrategias para superar la resistencia a los fármacos antitumorales**

*Alberto Ocaña*

*Hospital Clínico San Carlos, Madrid*

### **12:30 Entrega de premios a los 3 mejores pósteres y clausura**

*Eduardo Díaz-Rubio García-Presidente de la RANME*

*Antonio García García-Presidente FTH*

# ESTIGADORES

# índice

|  |    |
|--|----|
| OBESIDAD Y ALZHEIMER: NUEVOS MECANISMOS PATOGENICOS ENTRE DOS VIEJOS CONOCIDOS.<br>David Baglietto-Vargas et al                              | 11 |
| EFFECTO DEL ENVEJECIMIENTO EN LOS CIRCUITOS NEURONALES IMPLICADOS EN EL COMPORTAMIENTO SOCIAL<br>Sandra Jurado Sánchez                       | 11 |
| COMBINACIÓN DE DIANAS TERAPÉUTICAS BASADO EN REDES PATOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON<br>Rafael León              | 12 |
| ESTUDIO DEL DESARROLLO DE LAS CONEXIONES CEREBELOSAS EFERENTES EN EL RATÓN<br>Juan Antonio Moreno Bravo                                      | 12 |
| REGULACIÓN DEL INFLAMASOMA EN SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS<br>Pablo Pelegrín et al  | 13 |
| BÚSQUEDA DE NUEVOS FACTORES NEFROPROTECTORES<br>María Dolores Sánchez Niño   | 13 |
| DIETA, SUEÑO Y RIESGO CARDIOMETABÓLICO: DEL CÍRCULO VICIOSO AL CÍRCULO VIRTUOSO<br>Jara Pérez-Jiménez  | 14 |
| RECEPTOR SIGMA-1: MODULACIÓN DE LA SENSIBILIZACIÓN PERIFÉRICA<br>Enrique J. Cobos del Moral  | 14 |
| TRANSFERENCIAS MUSCULARES LIBRES PARA LESIONES DE NERVIJO PERIFÉRICO. PRESENTE Y FUTURO.<br>Andrés A. Maldonado et al                        | 15 |
| CÉLULAS MIELOIDES Y ESTEATOSIS HEPÁTICA: ¿AMIGOS O ENEMIGOS?<br>M <sup>a</sup> Magdalena Leiva Arjona  | 15 |
| LECTURA Y ELIMINACIÓN DEL ANÁLOGO DE FOSFONIO DE LA TRIMETILLISINA POR PROTEÍNAS EPIGENÉTICAS<br>Jordi Poater                                | 16 |
| DESARROLLO DE NUEVAS ESTRATEGIAS PARA SUPERAR LA RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS ANTITUMORALES<br>Alberto Ocaña                                   | 16 |
| EFFECTO DE LOS NANOPLÁSTICOS SOBRE LA RESPUESTA INFLAMATORIA<br>Adrián Núñez-Sancho et al  | 17 |
| SEMILLAS DE DISTINTO ORIGEN MODULAN LA RESPUESTA INMUNE Y LA FORMACIÓN DE PLACAS AMILOIDES<br>Juana Andreo-Lopez et al                       | 17 |
| IMPACTO DEL TEJIDO ADIPOSO BLANCO EN LA PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER<br>Miriam Bettinetti-Luque et al                           | 18 |
| EFFECTO DEL ENVEJECIMIENTO Y LA NEURODEGENERACIÓN SOBRE LA DETECCIÓN DE OLORES SOCIALES Y EL COMPORTAMIENTO SOCIAL.<br>Adrián Portales et al | 19 |



|   |       |    |
|---|-------|----|
| ANÁLISIS DE LA DINÁMICA Y MECANISMO DE LIBERACIÓN DE LA OXITOCINA<br>B. Aznar-Escolano et al  | ..... | 19 |
| DESARROLLO DE LA CONECTIVIDAD CEREBELO-TÁLAMO-CORTICAL<br>Murcia-Ramón R et al  | ..... | 20 |
| LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR PURINÉRGICO P2X7 ESTÁ ELEVADA EN LINFOCITOS DE PACIENTES CON SEPSIS ABDOMINAL<br>Juan José Martínez García et al  | ..... | 20 |
| IMPACTO DEL TEJIDO ADIPOSO BLANCO EN LA PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER<br>Miriam Bettinetti-Luque et al  | ..... | 21 |
| FORTALECIMIENTO DE LA COOPERATIVIDAD EN ROSETAS CÍCLICAS CON ENLACES POR PUENTE DE HIDRÓGENO<br>David Almacellas et al  | ..... | 22 |
| DEVELOPMENT OF NOVEL NRF2 INDUCERS AND A7-NACHR MODULATORS FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE<br>Enrique Crisman et al  | ..... | 22 |
| AGONISMO SIGMA-1 Y DOLOR: PAPEL DE LAS CÉLULAS INMUNITARIAS Y DE LAS NEURONAS TRPV1+<br>Miguel Ángel Huerta et al   | ..... | 23 |
| DETERMINACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE LINFOCITOS T ASOCIADOS AL ENVEJECIMIENTO EN DISTINTOS ÓRGANOS MEDIANTE CITOMETRÍA ESPECTRAL<br>J. Ignacio Escrig-Larena et al                           | ..... | 24 |
| DRUG DEVELOPMENT FOR MULTIPLE SCLEROSIS: SYNTHESIS, IN VITRO AND IN VIVO CHARACTERIZATION OF A NOVEL NRF2 INDUCER.<br>P. Michalska et al  | ..... | 25 |
| ESTUDIO DEL EFECTO DE UN ALIMENTO FUNCIONAL A BASE DE CACAO Y ALGARROBA EN LA SALUD INTESTINAL EN UN MODELO ANIMAL DE DIABETES TIPO 2.<br>Esther García-Díez et al                          | ..... | 25 |
| LOS LINFOCITOS T REGULAN LA SIMBIOSIS MICROBIOTA-HUÉSPED DURANTE LA MULTIMORBILIDAD ASOCIADA A LA EDAD<br>Manuel M. Gómez de las Heras et al  | ..... | 26 |
| DOLOR POSTOPERATORIO EN EL RATÓN: CARACTERIZACIÓN FARMACOLÓGICA Y PAPEL DE LAS CÉLULAS INMUNITARIAS<br>Miriam Santos-Caballero et al  | ..... | 27 |
| EFFECTOS EN LA SACIEDAD POSTPRANDIAL EN SUJETOS CON DIABETES TIPO 2 TRAS LA SUPLEMENTACIÓN CON UNA MEZCLA DE CACAO Y ALGARROBA RICA EN POLIFENOLES Y FIBRA<br>Marisol Villalva-Abarca et al | ..... | 28 |

**LA OBRA DE REFERENCIA  
DE LEXICOGRAFÍA MÉDICA  
EN ESPAÑOL**

**D  
M  
M** DICCIONARIO  
DE  
TÉRMINOS  
MÉDICOS

CASI **52000 ENTRADAS**

CERCA DE  
**30000 SINÓNIMOS**

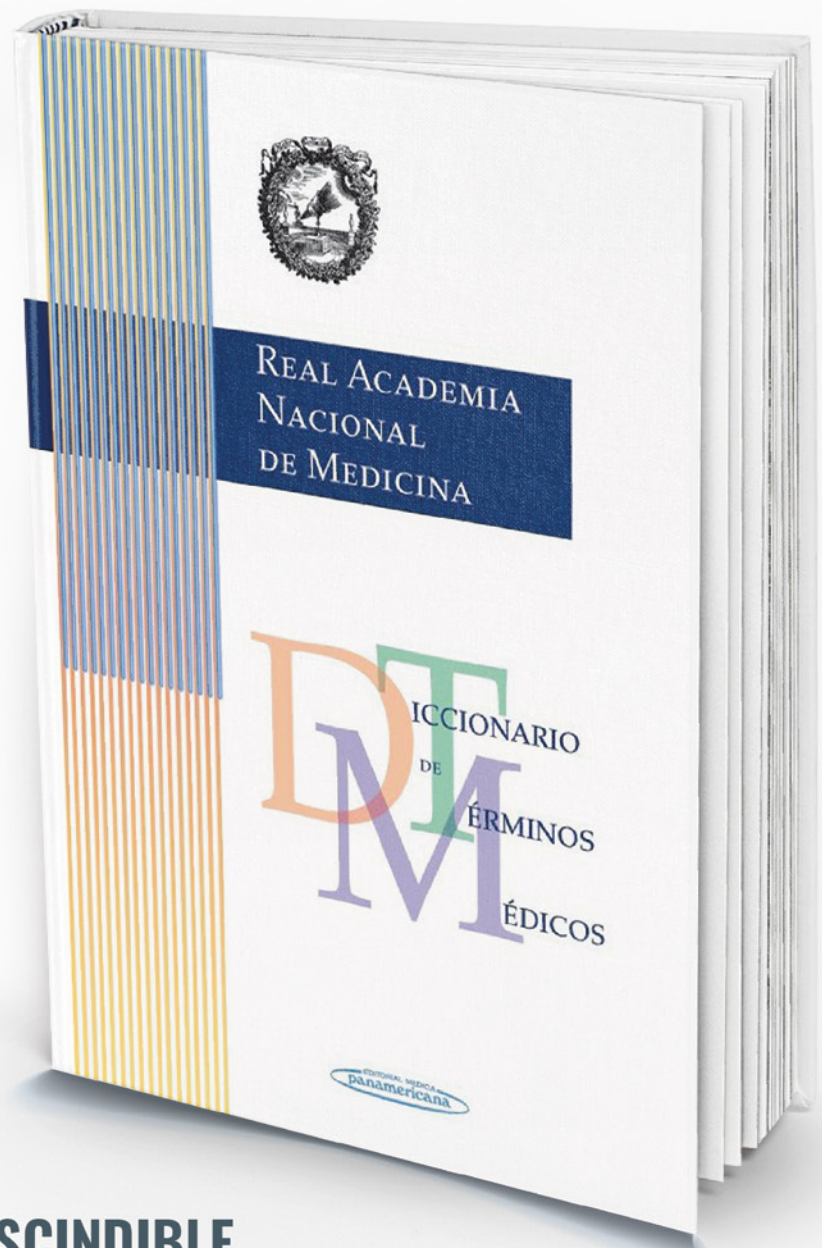
INFORMACIÓN ETIMOLÓGICA  
DE **7000 TÉRMINOS**

**27000 OBSERVACIONES**  
LINGÜÍSTICAS

EQUIVALENTES DE LOS  
**TÉRMINOS EN INGLÉS**

ETIMOLOGÍAS, SIGLAS,  
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

**VERSIÓN ELECTRÓNICA**



**UNA OBRA IMPRESCINDIBLE  
PARA TODOS LOS PROFESIONALES  
DE LA SALUD**



REAL ACADEMIA NACIONAL  
DE MEDICINA DE ESPAÑA

EDITORIAL MEDICA  
**panamericana**

**OBESIDAD Y ALZHEIMER: NUEVOS MECANISMOS PATO-  
GÉNICOS ENTRE DOS VIEJOS CONOCIDOS.**

David Baglietto-Vargas<sup>1,2</sup>, Miriam Bettinetti-Luque<sup>1</sup>, Juana Andreo-Lopez<sup>1</sup>, Iván Fatuarte-Juli<sup>1</sup>, Mario Morales-Cabello<sup>1</sup> y Antonia Gutierrez<sup>1,2</sup>

1. Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas de Málaga-Plataforma BIONAND, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, 29071 Málaga, España.
2. CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Salud Carlos III, España.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, compleja y multifactorial, por lo que es sumamente importante investigar y descubrir los mecanismos que subyacen al inicio y la progresión de este tipo de dolencia. A pesar del avance significativo en las últimas décadas para entender y comprender esta enfermedad, a día de hoy no existen curas o terapias dirigidas a modificar la patología. Los recientes resultados de ensayos clínicos de la EA han sido decepcionantes, denotando la necesidad de desarrollar nuevas líneas de investigación para la generación de diversas aproximaciones terapéuticas para esta enfermedad. En este sentido, estudios en modelos animales y en pacientes de la EA indican que esta enfermedad presenta un fuerte carácter metabólico y, consecuentemente, se ha identificado varios procesos alterados en el cerebro de pacientes de la EA como la resistencia a la insulina, el hipometabolismo y otras múltiples alteraciones de carácter metabólico. Además, estudios relativamente recientes subrayan que tanto la diabetes como la obesidad son dos factores de riesgo importantes que participan en la progresión de la EA. Estas dos enfermedades metabólicas tienen como característica común un incremento en tamaño y una alteración funcional del tejido adiposo blanco. Por lo tanto, hipotetizamos que este proceso patológico sistémico asociado a ambos trastornos metabólicos influye en la progresión del EA. De hecho, datos relevantes del grupo de investigación indican que trasplantes de tejido adiposo visceral de animales diabéticos y obesos (animales db/db), inducen un incremento en la patología tipo tau en el modelo de Alzheimer 3xTg-AD. Este incremento en la patología de tau se encuentra asociado con la activación de la vía Cdk5-p35/25. Por lo que, este estudio pone de manifiesto que alteraciones periféricas son sumamente importantes y participan de forma significativa en la progresión de la EA. Estudios de esta naturaleza son trascendentales ya que nos permitirá determinar nuevos mecanismos patogénicos de la EA, que, a su vez, pueden dar lugar a posible futuras dianas terapéuticas para esta enfermedad.

**Agradecimientos**

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto PID2019-108911RA-I00 a DBV), la Asociación de Alzheimer

(proyecto AARG-22-9282/9 a DBV), el programa Beatriz Galindo (contrato BAGAL18/00052 a DBV), el Instituto de Salud Carlos III (proyecto PI21/00915 a AG) cofinanciado con fondos FEDER de la Unión Europea y por la Consejería de Economía y Conocimiento de la Junta de Andalucía (proyecto P18-RT-2233 a AG) cofinanciado por el programa operativo FEDER 2014-2020 y el instituto de envejecimiento Nathan Shock Center (DBV).

**EFFECTO DEL ENVEJECIMIENTO EN LOS CIRCUITOS NEU-  
RONALES IMPLICADOS EN EL COMPORTAMIENTO SOCIAL**

Sandra Jurado Sánchez<sup>1</sup>

1. Departamento de Neurobiología Celular y Sistemas. Instituto de Neurociencias, Consejo Superior de Investigaciones Científicas – Universidad Miguel Hernández, Av. Ramón y Cajal. San Juan de Alicante, 03550, Alicante

Los trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer (EA) son una preocupación creciente en las sociedades modernas, en las que los avances médicos y tecnológicos auguran un prometedor aumento en la esperanza de vida. Tradicionalmente, la mayoría de los esfuerzos de investigación se han centrado en comprender los mecanismos neuronales asociados a la pérdida de memoria, prestándose menor atención a los síntomas emocionales caracterizados por alteraciones de la personalidad y el comportamiento social (p.ej., ansiedad social y agresividad), que afectan no solo a los pacientes sino también a los cuidadores y personal sanitario.

Estudios epidemiológicos han descrito comportamientos agresivos y respuestas sociales aberrantes en ausencia de trastornos de memoria, sugiriendo que los déficits sociales asociados al envejecimiento podrían constituir un síntoma específico e independiente del deterioro cognitivo. En respuesta a la necesidad de nuevas perspectivas en el estudio del envejecimiento cerebral, nuestro laboratorio explora el impacto del envejecimiento natural y patológico en el comportamiento social, un factor fundamental en el mantenimiento del bienestar y la salud mental.

En particular, nuestra investigación se centra en entender cómo el envejecimiento saludable y la neurodegeneración afectan al sistema oxitocinérgico, un circuito neuronal clave para la regulación de la interacción social.

Con este objetivo hemos implementado novedosas técnicas de microscopía 3D, electrofisiología y comportamiento, para analizar las potenciales alteraciones del circuito de oxitocina (OXT) durante el envejecimiento natural y patológico. Nuestros resultados indican que durante el envejecimiento saludable se producen mínimas alteraciones en los patrones de comportamiento social, que sin embargo se encuentran significativamente

alterados en ratones transgénicos modelo de la EA (línea transgénica APP/PSEN1). La reconstrucción 3D del circuito de OXT en animales envejecidos demuestra una disminución del número de células de OXT en núcleos hipotalámicos específicos, encontrándose los cambios más significativos en animales hembra.

Nuestros estudios contribuyen nueva información básica para comprender como el envejecimiento afecta a los circuitos neuronales implicados en el comportamiento social, lo que supone un primer paso para el desarrollo de nuevas terapias para paliar los efectos de los trastornos sociales en la población geriátrica.

### COMBINACIÓN DE DIANAS TERAPÉUTICAS BASADO EN REDES PATOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Rafael León<sup>1</sup>

1. Instituto de Química Médica, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IQM-CSIC), 28006 Madrid, Spain.

Parkinson's disease (PD) is the second most prevalent neurodegenerative disease. Currently, there are only symptomatic treatments available that do not stop the progression of the disease, highlighting the need of innovative therapies. Selective loss of dopaminergic neurons, along with the presence of  $\alpha$ -synuclein protein deposits, are considered main events in PD. The development of this neuropathology arises from the complex interaction between different altered molecular pathways such as protein homeostasis, mitochondrial function, oxidative stress, calcium homeostasis, axonal transport and neuroinflammation, among others. Therefore, the wide spectrum of physiological functions regulated by transcription factor Nuclear factor-erythroid 2 p45-related factor 2 (NRF2) makes it a promising target for the development of new treatments for complex multifactorial diseases as PD. NRF2 is involved in the control of several cytoprotective genes related, among other processes, to oxidative stress, inflammation and protein homeostasis, which are altered in PD. Considering these precedents, we have designed a novel family of NRF2 inducers with complementary activities. These compounds are designed to include monoamine oxidase B (MAO-B) enzyme selective inhibition, also involved in the control of oxidative stress.

We performed an optimization program in several stages, including a virtual screening approach, to improve the potency and drug-like properties of the novel compounds. Novel *N*-(1*H*-indol-5-yl)cinnamamide derivatives exhibited an overall improved pharmacological profile, with increased NRF2 induction potency, MAO-B selectivity. They also demonstrated enhanced neuroprotective capacity, with decreased cellular toxicity,

maintaining the complementary antioxidant and anti-inflammatory properties observed with the former compounds. Additionally, *N*-(1*H*-indol-5-yl)cinnamamide family hit compound was able to reduce  $\alpha$ -synuclein levels in dopaminergic cells stably overexpressing this protein, showing a significant activation of proteasomal degradation and macroautophagy lysosomal pathways. In summary, we have developed new series of multitarget melatonin derivatives. We were able to optimize the pharmacological profile of the novel compounds as part of a multi-stage medicinal chemistry program to finally obtain a promising hit compound for the treatment of PD.

### Acknowledgments:

We thank Ministerio de Ciencia e Innovación (AEI Ref: PID2021-123481OB-I00) and Comunidad de Madrid y Fondos estructurales de la UE (Ref: P2022/BDM-7230).

### ESTUDIO DEL DESARROLLO DE LAS CONEXIONES CEREBELOSAS EFERENTES EN EL RATÓN

Juan Antonio Moreno Bravo<sup>1</sup>

1. Instituto de Neurociencias de Alicante, Universidad Miguel Hernández-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (UMH-CSIC), Sant Joan d'Alacant, España

El cerebelo desempeña un papel importante no solo en las funciones motoras, sino también en los procesos cognitivos y emocionales. Se ha demostrado que la disfunción cerebelosa está implicada en una amplia variedad de trastornos del neurodesarrollo, como los trastornos del espectro autista. Se considera que su participación en estos procesos fisiopatológicos complejos se debe a sus conexiones con otras áreas del cerebro, como la corteza cerebral. Por lo tanto, comprender cómo se establecen sus conexiones con otras áreas del cerebro es esencial para identificar las causas subyacentes de estas patologías. Aunque el cerebelo ha sido objeto de estudio durante muchos años, todavía no se conoce en detalle cómo se establecen y se desarrollan sus conexiones con otras estructuras cerebrales. Las proyecciones cerebelosas a larga distancia son especialmente difíciles de estudiar debido a su complejidad y la falta de herramientas adecuadas para su análisis.

Utilizando el ratón como modelo, hemos empleado diferentes estrategias para mapear los circuitos cerebelosos a larga distancia durante el desarrollo temprano. Nuestros resultados ofrecen una nueva visión sobre el intrincado desarrollo de la conectividad cerebelosa durante las etapas embrionarias y postnatales tempranas. Además, proporcionamos un análisis detallado de las interacciones cerebelosas con importantes regiones como el tálamo, una estructura cerebral clave que actúa como vía de conexión entre el cerebelo y otras áreas cerebrales.

En conclusión, nuestros resultados pueden guiar futuras investigaciones para comprender el impacto del cerebelo en las redes cerebrales inmaduras durante el desarrollo y arrojar luz sobre la fisiopatología de los trastornos asociados dicha estructura.

## REGULACIÓN DEL INFLAMASOMA EN SÍNDROMES AUTO-INFLAMATORIOS

*Cristina Molina López<sup>1</sup>, Pablo Pelegrín<sup>1,2</sup>*

1. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Murcia
2. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular B e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, Murcia

Los Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina (CAPS) son un conjunto de afecciones autoinflamatorias consecuencia de variantes monoalélicas en el gen NLRP3 que exacerban la producción de IL-1 $\beta$ . Los síndromes CAPS engloban tres fenotipos clínicos diferentes de gravedad creciente: el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS) como forma más leve, el síndrome de Muckle-Wells (MWS) como fenotipo intermedio, y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal/síndrome neurológico cutáneo articular infantil crónico (NOMID/CINCA) como fenotipo más grave. Por lo general, estos fenotipos comienzan de forma temprana en la vida y se caracterizan por episodios recurrentes con fiebre, erupción cutánea similar a la urticaria, conjuntivitis e inflamación articular.

Las variantes en el gen NLRP3 asociadas a los síndromes CAPS son de ganancia de función, pero su mecanismo sobre la activación del inflamasoma aún no se conoce bien. Las variantes de NLRP3 asociadas a CAPS se consideran hipersensibles, induciendo un inflamasoma tras el cebado celular, pero los pacientes con CAPS y los modelos animales de esta enfermedad presentan brotes inflamatorios en ausencia de desencadenantes externos.

En este trabajo, se utilizaron muestras de sangre de pacientes CAPS y macrófagos modificados genéticamente que expresaban diferentes variantes de NLRP3 asociadas a CAPS para evaluar la función de NLRP3 disociada del cebado celular. Empleando estas herramientas hemos descubierto que las variantes de NLRP3 asociadas a CAPS dan lugar constitutivamente a inflamasomas activos, que inducen una escisión basal de gasdermina D, liberación de IL-18 y piroptosis. Este inflamasoma NLRP3 constitutivamente activo se puede bloquear por el inhibidor MCC950 y depende del nivel de expresión de NLRP3, siendo regulado además por la deubiquitinación.

También hemos descrito que la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B con lipopolisacárido u otras moléculas endógenas derivadas del huésped (palmitato, S100A9 o IL-6) modula al alza la activación del inflamasoma NLRP3 asociado a síndromes CAPS y amplía el repertorio de moléculas secretadas por los macrófagos, identificando nuevas proteínas implicadas en la patogénesis CAPS. Además, los inflamasomas NLRP3 con variantes asociadas a síndromes CAPS afectaron al inmunometabolismo de las células mieloides, bloqueando la glucólisis. Estos resultados demuestran que las variantes de NLRP3 asociadas a CAPS forman un inflamasoma constitutivamente activo que induce piroptosis basal y liberación de IL-18 sin cebado celular, sugiriendo un mecanismo independiente del cebado para el inicio de los brotes de CAPS caracterizado además por una profunda afectación en el metabolismo de la célula.

## BÚSQUEDA DE NUEVOS FACTORES NEFROPROTECTORES

*María Dolores Sánchez Niño<sup>1</sup>*

1. IIS-Fundación Jiménez Díaz. Dpto. Farmacología, UAM, Madrid

Growth differentiation factor-15 (GDF15) is a member of the GDF subfamily with potential kidney protective functions. Here, we explored the impact of GDF15 on the expression of the kidney protective factor Klotho in models of acute kidney injury and kidney fibrosis in mice. GDF15 was the most upregulated GDF family gene in experimental toxic acute kidney injury and in kidney fibrosis transcriptomics. GDF15 function was explored in toxic acute kidney injury in genetically modified mice and following treatment with GDF15. Gdf15-deficient mice developed more severe toxic acute kidney injury (folic acid or cisplatin) while GDF15 overexpression or GDF15 administration were protective. Kidney expression of Klotho was more severely depressed in Gdf15-deficient mice and was preserved by GDF15 overexpression or GDF15 treatment. Moreover, increased plasma calcitriol levels inversely correlated with kidney Klotho across models with diverse levels of GDF15 availability. Kidney fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction was more severe in Gdf15-deficient mice while GDF15 overexpression decreased kidney injury and preserved Klotho expression. GDF15 increased Klotho expression in vivo in healthy mice, in cultured tubular cells, and prevented Klotho downregulation by inflammatory factors in tubular cells by preventing transcription factor NF- $\kappa$ B activation. Thus, spontaneous increased kidney expression of endogenous GDF15 is not enough to prevent kidney injury, but further increments in GDF15 are kidney protecting and preserve expression of the kidney protective factor Klotho within the kidney in acute and chronic settings.

## DIETA, SUEÑO Y RIESGO CARDIOMETABÓLICO: DEL CÍRCULO VICIOSO AL CÍRCULO VIRTUOSO

Jara Pérez-Jiménez<sup>1,2</sup>

1. Departamento de Metabolismo y Nutrición, Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN-CSIC), Madrid
2. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), ISCIII, Madrid

El sueño es un proceso fisiológico esencial del organismo implicado en numerosos procesos metabólicos y enmarcado en el sistema circadiano, mediante el que se regulan múltiples señales fisiológicas en ciclos de 24 horas. Existe una evidencia científica consolidada sobre los efectos que tiene un sueño de baja calidad (con criterios establecidos mediante una combinación de medidas objetivas y subjetivas, como son el tiempo de latencia, la eficiencia, la duración total, la duración de los despertares nocturnos, la regularidad, o la sensación de descanso y alerta diurna, entre otros) en el aumento del riesgo de patologías cardiometabólicas, tales como la obesidad, el infarto agudo de miocardio, o la diabetes tipo 2.

Los ritmos circadianos están regulados en el organismo por la combinación de un reloj central y relojes periféricos. El reloj central está situado en el cerebro, es activado por la luz, y regula la secreción de melatonina como principal hormona implicada en el sueño. Mientras que los relojes periféricos se sitúan en múltiples órganos y tejidos (páncreas, riñones, corazón, tejido adiposo) y se activan por la ingesta de alimentos. Una situación de desincronización entre ambos tipos de relojes genera la denominada alineación circadiana, que asegura una adecuada homeostasis metabólica en los múltiples procesos regulados por los ritmos circadianos, mientras que una desincronización da lugar a la desalineación circadiana, aumentando, entre otros, el riesgo de insulinoresistencia, hipertensión u obesidad.

La dieta interviene en la regulación del sueño mediante la activación de los relojes secundarios y proporcionando triptófano, que es el precursor de la melatonina. Además, la falta de sueño da lugar no solo a un aumento de la sensación de hambre ("factor hormonal"), sino que genera alteraciones en los circuitos cerebrales de recompensa, generando una mayor apetencia por comidas hiperpalatables ("factor neurológico"). A su vez, el consumo de este tipo de alimentos contribuye a alterar los ritmos circadianos de múltiples procesos fisiológicos, generando una retroalimentación negativa entre sueño y dieta de mala calidad. En sentido opuesto, investigaciones recientes han mostrado mediante estudios observacionales que perfiles de dietas saludables, incluyendo la dieta mediterránea, proporcionan el conjunto de componentes alimenticios necesarios para completar la transformación de triptófano a melatonina, contribuyendo

a un sueño de calidad. De manera que este sería un mecanismo adicional por el que la dieta contribuiría a la salud cardiometabólica. Cabe destacar que entre esos componentes dietéticos se incluyen los necesarios para lograr un estado de eubiosis en la microbiota colónica, ya que estudios recientes muestran su relevancia para transformar triptófano a serotonina directamente en el colon, así como para expresar receptores intestinales de serotonina, que permitiría una acción en la regulación del sueño a través del eje intestino-cerebro.

Existe por tanto una evidencia consolidada sobre las relaciones adversas entre dieta y sueño, mientras que se está avanzando en la elucidación del papel beneficioso de la dieta mediterránea u otros patrones dietéticos saludables en esta relación. En este contexto, ciertos compuestos minoritarios, como son los polifenoles, podrían jugar un papel relevante mediante diversos mecanismos de acción actualmente en investigación.

### Agradecimientos:

Ministerio de Universidades (ayudas para movilidad de investigadores senior)/ Comisión Fulbright

## RECEPTOR SIGMA-1: MODULACIÓN DE LA SENSIBILIZACIÓN PERIFÉRICA

Enrique J. Cobos del Moral<sup>1</sup>

1. Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica e Instituto de Neurociencias, Universidad Granada e Instituto de Investigación Biosanitaria IBS.GRANADA.

Las neuronas sensoriales periféricas detectan las sustancias químicas que se generan durante la inflamación, incluyendo mediadores lipídicos como la prostaglandina E2 (PGE2), entre otros. Estas sustancias incrementan la excitabilidad de las neuronas nociceptivas favoreciendo la aparición de dolor mediante el proceso conocido como sensibilización periférica. Durante la inflamación también se producen péptidos opioides endógenos, que aunque tienen cierta capacidad analgésica, no son capaces de contrarrestar el dolor inflamatorio.

El receptor sigma-1 es una proteína chaperona. En respuesta al incremento del Ca<sup>2+</sup> intracelular, migra desde localizaciones intracelulares a la membrana plasmática, donde modula receptores, como los receptores opioides  $\mu$  (MOR), así como ciertos canales iónicos, como los TRPV1. El papel del receptor sigma-1 en el dolor ha sido estudiado principalmente a nivel del sistema nervioso central. Sin embargo, este receptor está presente en todas las neuronas sensoriales periféricas, y no sólo en ratones, sino también en muestras humanas. La administración de antagonistas sigma-1 en ratones, incluyendo el S1RA (el cual está actualmente en ensayos clínicos de fase II), revierte la hiper-

gesia inflamatoria inducida por carragenina. Este efecto antihiperalgésico es abolido por el antagonista opioide periférico metioduro de naloxona, así como por un anticuerpo dirigido frente a la secuencia consenso presente en la mayoría de los péptidos opioides endógenos (Tyr-Gly-Gly-Phe), y además, por la inhibición de la infiltración neutrofílica en la pata inflamada mediante la administración de un anticuerpo frente al Ly6G, una molécula importante para la adhesión de este tipo de células inmunitarias. Estos datos sugieren que el bloqueo de los receptores sigma-1 produce analgesia opioide en el sitio inflamado a través de opioides endógenos de origen inmunitario.

Además, hemos estudiado la modulación de la hiperalgesia inducida por la administración directa de sensibilizadores periféricos, como la PGE2. La inyección intraplantar de PGE2 produce hiperalgesia mediante un efecto neuronal directo (en ausencia de reclutamiento inmunitario). Esta hiperalgesia también es revertida completamente por el antagonismo del receptor sigma-1. El efecto del antagonismo sigma-1 es abolido por la administración de metioduro de naloxona y de un anticuerpo frente al agonista MOR endógeno endomorfina-2. Curiosamente, la endomorfina-2 se localiza casi exclusivamente en los nociceptores TRPV1+, los cuales juegan un papel fundamental en la hiperalgesia inflamatoria. Usando proteínas recombinantes, mostramos que el receptor sigma-1 se une a TRPV1, y que en respuesta al SIRA, este receptor se mueve desde el TRPV1 a MOR. Por último, mostramos que la PGE2 incrementa las corrientes de calcio inducidas por capsaicina, el agonista prototipo TRPV1, en cultivos de neuronas sensoriales. Este efecto es revertido por el SIRA, y de una manera sensible al antagonista opioide naloxona, lo que concuerda con los efectos opioides del antagonismo sigma-1 observados *in vivo*.

En resumen, el receptor sigma-1 participa en la comunicación TRPV1-MOR modulando el tono analgésico opioide. El antagonismo de este receptor disminuye la sensibilización periférica mediante el incremento de la acción de los péptidos opioides endógenos inmunitarios y neuronales presentes en la zona dolorida.

### Agradecimientos:

Agencia Estatal de Investigación (10.13039/501100011033 - SAF2016-80540R y PID2019-108691RB-I00), Junta de Andalucía (grupo CTS-109) y fondos FEDER.

### TRANSFERENCIAS MUSCULARES LIBRES PARA LESIONES DE NERVIOS PERIFÉRICOS. PRESENTE Y FUTURO.

Lara Cristóbal<sup>1,2</sup>, Elisa Sanz<sup>2,3</sup>, Juan José Jover<sup>4</sup>, Fernanda Alarcón<sup>5</sup>, Romano Giannetti<sup>6</sup>, Jose Daniel Muñoz<sup>6</sup>, Andrés A. Maldonado<sup>1,2,7</sup>

1. Unidad de Nervio Periférico y Plexo Braquial, Servicio de Cirugía Plástica, Hospital Universitario de Getafe.
2. Departamento de Medicina, Facultad de Ciencias Biomédicas y Salud, Universidad Europea de Madrid.
3. Unidad de Nervio Periférico y Plexo Braquial, Servicio de Neurofisiología, Hospital Universitario de Getafe.
4. Unidad de Nervio Periférico y Plexo Braquial, Servicio de Radiología, Hospital Universitario de Getafe.
5. Unidad de Nervio Periférico y Plexo Braquial, Servicio de Rehabilitación, Hospital Universitario de Getafe.
6. Departamento de Electrónica, Automática y Comunicaciones, Escuela Técnica Superior de Ingeniería (ICAI), Universidad Pontificia Comillas.
7. Servicio de Cirugía Plástica, Reconstructiva y Mano, BG Trauma Center Frankfurt amMain.

Las lesiones de nervios periféricos son frecuentes y conllevan pérdida de funciones con déficit motores y sensitivos. Todo ello puede generar incapacidades permanentes, impactando de manera negativa en la calidad de vida de las personas.

La cirugía de nervioperiférico ha evolucionado significativamente en las últimas décadas y en la actualidad disponemos de un amplio espectro de técnicas reconstructivas para tratar este tipo de lesiones. Las transferencias musculares libres nos permiten obtener un músculo de una parte sana del cuerpo y transferirlo a la zona dañada para recuperar parte de la función perdida. Mediante esta técnica quirúrgica es posible reconstruir movimientos tan importantes como la flexión del codo o la prensión de los dedos.

Además, el uso de injertos musculares se perfila como una opción futura para obtener señales eléctricas en nervios lesionados, y poder ser transmitidas a ortesis o prótesis mioeléctricas. La combinación de reconstrucciones quirúrgicas potenciadas con ingeniería robótica se conoce como reconstrucción biónica, y puede suponer el próximo cambio de paradigma en reconstrucciones complejas de nervio periférico.

### CÉLULAS MIELOIDES Y ESTEATOSIS HEPÁTICA: ¿AMIGOS O ENEMIGOS?

M<sup>a</sup> Magdalena Leiva Arjona<sup>1</sup>

1. Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL; Universidad Complutense de Madrid

La obesidad es una enfermedad compleja cuyo rasgo más característico es la acumulación de grasa en distintos tejidos. Esta acumulación patológica da lugar a un estado de inflamación crónica que contribuye al desarrollo de enfermedades como la

diabetes, la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática no alcohólica. La activación de la vía de p38 en células mieloides tiene un papel fundamental en la inflamación, por lo que nos propusimos investigar el efecto terapéutico del silenciamiento de esta vía de señalización en un modelo de obesidad inducida por dieta alta en grasa en ratón. Sin embargo, la falta de activación de la vía de p38 en células mieloides dio lugar a un peor fenotipo de obesidad y a una esteatosis hepática más severa en ratón. Observamos un aumento en la producción de IL12 por macrófagos hepáticos, tanto residentes como infiltrados, y como consecuencia un bloqueo en la producción de la hepatokina FGF21. La reducción de los niveles de FGF21 circulantes se tradujo en una baja actividad termogénica por la grasa parda, y por tanto en una disminución del gasto energético. Además, en biopsias hepáticas humanas encontramos una correlación positiva de los niveles de IL12 con un mayor daño hepático, indicando la relevancia de nuestros resultados en clínica. Nuestros hallazgos sugieren que p38 mieloide tiene un papel dual en inflamación y que los fármacos frente a IL12 podrían mejorar la regulación homeostática del balance energético en respuesta al estrés metabólico.

#### LECTURA Y ELIMINACIÓN DEL ANÁLOGO DE FOSFONIO DE LA TRIMETILLISINA POR PROTEÍNAS EPIGENÉTICAS

Jordi Poater<sup>1</sup>

1. *Departament de Química Inorgànica i Orgànica & IQTCUB, Universitat de Barcelona, Martí i Franquès 1-11, 08028 Barcelona, Spain; ICREA, Passeig Lluís Companys 23, 08010 Barcelona, Spain*

La N<sup>ε</sup>-metilación de los residuos de lisina en las histonas juega un papel esencial en la regulación de la transcripción eucariótica. La mayor marca de metilación, N<sup>ε</sup>-trimetilisina, es reconocida específicamente por los dominios "lectores" de unión de N<sup>ε</sup>-trimetilisina, y sufre desmetilación, catalizada por oxigenasas JmjC dependientes de 2-oxoglutarato. En este trabajo, presentamos estudios sobre el reconocimiento del análogo de N<sup>ε</sup>-trimetilisina cargado positivamente más cercano, es decir, su derivado de trimetilfosfonio (K<sub>p</sub>me<sub>3</sub>), por las proteínas de unión a histonas N<sup>ε</sup>-trimetilisina y las N<sup>ε</sup>-trimetilisina desmetilasas. Los estudios calorimétricos y computacionales con proteínas de unión a histonas revelan que H3K<sub>4</sub>me<sub>3</sub> se une más estrechamente que el sustrato H3K<sub>4</sub>me<sub>3</sub> natural, aunque las diferencias relativas en la afinidad de unión varían. Los estudios con desmetilasas JmjC muestran que algunas, pero no todas, pueden aceptar el análogo de fosfonio de sus sustratos naturales y que la selectividad del estado de metilación se puede cambiar mediante la sustitución de nitrógeno por fósforo.

Los resultados combinados revelan que cambios muy sutiles, como la sustitución de nitrógeno por

fósforo, puede afectar sustancialmente las interacciones entre el ligando y los dominios lectores/desmetilasas, conocimiento que esperamos inspire el desarrollo de moléculas pequeñas altamente selectivas que modulan su actividad (parte del trabajo previamente publicado en *Communications Chemistry* 2022, 5:27).

#### DESARROLLO DE NUEVAS ESTRATEGIAS PARA SUPERAR LA RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS ANTITUMORALES

Alberto Ocaña<sup>1</sup>

1. *Hospital Clínico San Carlos, Madrid.*

A pesar de los avances realizados durante los últimos años con la incorporación de distintas estrategias terapéuticas en nuestra cartera de servicios, la mayoría de los tumores se hacen resistentes a estos compuestos e, incluso algunos, presentan resistencia primaria.

Asumiendo que nuestro compuesto actúa sobre su diana con una especificidad y unión adecuada, los mecanismos que podemos encontrarnos pueden ser producidos, o bien por mecanismos de resistencia primaria o bien secundaria, es decir, asociados a la generación de vías de escape ante una acción inhibitoria concreta mantenida en el tiempo.

Los mecanismos de resistencia primaria se asocian a la presencia de alteraciones genómicas que evitan que un determinado compuesto sea activo, bien por la presencia de mecanismos de señalización compensatorios, o por defectos en la propia vía sobre la que actúa el compuesto. Por ejemplo, la falta de actividad del anticuerpo cetuximab si hay mutaciones en el gen K-RAS en cáncer de colon, o la falta de acción de anticuerpos anti CD19 si disminuye la presencia del receptor diana. En relación con los mecanismos de resistencia secundarios, que son aquellos que genera la célula tras una exposición continua al fármaco, los mecanismos vendrán determinados por la presencia de alteraciones moleculares que pretenden mantener la vía activada. Por ejemplo, mutaciones secundarias en la proteína diana lo que hace que un determinado compuesto no tenga efecto, mutaciones en proteínas por debajo de la vía de acción, o activación de vías de señalización alternativas. Por ejemplo, mutaciones secundarias de EGFR en cáncer de pulmón o mutaciones de PI3KCA en compuestos que actúan sobre HER2, o activación de vías complementarias como Erk1/Erk2. Además, hay que considerar mecanismos asociados con la estructura tumoral como la incapacidad que tienen las moléculas grandes como los anticuerpos, o anticuerpos conjugados, en penetrar en zonas tumorales poco vascularizadas.

En relación con la inmunoterapia, el principal mecanismo de resistencia primario viene determinado por la falta intrínseca de estimulación del sistema inmune en tumores no inmunogénicos, con falta de liberación de antígenos por escasa inestabi-



lidad genómica. En tumores calientes o inmunorreactivos, y en tratamiento con inhibidores del punto de control (IPC) como anti-PD (L)1, la principal resistencia viene determinada por fatiga de las escasas células T presentes en la zona tumoral. La co-administración de varios inhibidores del punto de control (IPC) produce la activación de un mayor número de células y por lo tanto disminuye la posibilidad de aparición de fenómenos de agotamiento celular. Esto se produce también cuando se combinan con compuestos que activan a células del sistema innato como natural killers o mieloides.

### EFFECTO DE LOS NANOPLÁSTICOS SOBRE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Adrián Núñez-Sancho<sup>1</sup>, Diego Angosto-Bazarrá<sup>1</sup>, Laura Martínez-Alarcón<sup>1,2,3</sup>, Pablo Pelegrín<sup>1,3</sup>

1. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Pascual Parrilla, El Palmar, Murcia, España.
2. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España.
3. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular B e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, Murcia, España.

La mayoría de los productos plásticos son de un solo uso, por lo que muchos de ellos acaban acumulándose en el medio ambiente y degradándose a partículas de pequeño tamaño denominadas micro y nanoplasticos (MNPLs). Actualmente no hay mucha evidencia científica acerca de los posibles efectos perjudiciales que estos MNPLs pueden tener en la salud humana, y más concretamente en el sistema inmune y la respuesta inflamatoria. En este estudio, hemos investigado el efecto de dos nanoplasticos; poliestireno (PS) y tereftalato de polietileno (PET), en la respuesta inflamatoria en dos escenarios diferentes: i) hemos evaluado la respuesta inflamatoria tras una exposición previa a nanoplasticos. ii) Hemos estudiado si los nanoplasticos son capaces de inducir activación de inflammasoma tras un estado inflamatorio previo. En la primera aproximación, tras un tratamiento previo con diferentes concentraciones de partículas de poliestireno, se evaluaron los niveles de activación del inflammasoma NLRP3 y pirina, así como la liberación de IL-6 en macrófagos de ratón derivados de médula ósea (BMDMs) y en células mononucleares de sangre periférica humanas (PBMCs). En la segunda aproximación, los macrófagos de ratón y PBMCs humanas fueron cebadas con PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos) y tratadas con diferentes concentraciones de PS y PET para evaluar si estas partículas son capaces de producir activación de inflammasoma. Nuestros resultados muestran que una exposición previa a nanoplasticos reduce la expresión de diferentes genes inflamatorios, la liberación de IL-6 y la activación del inflammasoma NLRP3 y pirina de una manera dosis dependiente.

Por otro lado, los nanoplasticos son capaces de inducir la activación del inflammasoma NLRP3 tanto en BMDMs de ratón como en PBMCs humanas que han sido cebadas previamente con PAMPs. Los nanoplasticos inducen la oligomerización de ASC así como la activación de caspasa 1 y gasdermina D lo que acaba produciendo la liberación de citoquinas inflamatorias como la IL-1beta y la IL-18. Nuestros datos muestran que los nanoplasticos se internalizan en los macrófagos y mediante la actividad de la catepsina B y una bajada del potasio intracelular se activa el inflammasoma NLRP3. En resumen, nuestro estudio muestra que los nanoplasticos pueden ser internalizados por las células inmunitarias innatas y tener un efecto en la producción y modulación de la respuesta inflamatoria.

### SEMILLAS DE DISTINTO ORIGEN MODULAN LA RESPUESTA INMUNE Y LA FORMACIÓN DE PLACAS AMILOIDES

Juana Andreo-Lopez<sup>1</sup>, Miriam Bettinetti-Luque<sup>1</sup>, Mario Morales-Cabello<sup>1</sup>, Ivan Fatuarte-Juli<sup>1</sup>, Cynthia Campos-Moreno<sup>1</sup>, Antonia Gutierrez<sup>1,2</sup> y David Baglietto-Vargas<sup>1,2</sup>

1. Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas de Málaga-Plataforma BIONAND, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, 29071 Málaga, España.
2. CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Salud Carlos III, España.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una compleja proteínopatía neurodegenerativa caracterizada por la acumulación de agregados de proteínas con un plegamiento alternativo y neurotóxicos. En este sentido, se pueden encontrar agregados de proteína tau hiperfosforilada intraneuronales formando ovillos neurofibrilares, o bien agregados extracelulares de proteína  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) en las denominadas placas seniles. La formación de estos depósitos insolubles proteicos, al igual que el mecanismo por el cual se propagan, aún permanecen desconocidos. En relación a esto, nuevas evidencias científicas sugieren que ambos péptidos con plegamiento alternativo tienen una alta capacidad de propagarse por el parénquima cerebral y afectar a proteínas nativas para que éstas adquieran una conformación aberrante, favoreciendo la progresión de la enfermedad. Según la hipótesis de la cascada amiloide, el péptido  $A\beta$  es capaz de agregar y comenzar la formación de depósitos insolubles hasta 20 años antes del inicio de la sintomatología clínica. Por tanto, una mayor comprensión del mecanismo patogénico por el que este proceso tiene lugar, es de gran importancia para el desarrollo de nuevas terapias efectivas que puedan detener o retrasar el desarrollo de la enfermedad. Gracias a estudios previos, se conoce que existen cuatro factores principales capaces de modular el proceso de agregación del péptido  $\beta$ -amiloide: el origen de la semilla de  $A\beta$ , el tiempo de incubación con la misma, el huésped en el que se inyecta y la

ruta de administración. El objetivo planteado en este estudio ha sido avanzar en el conocimiento en los procesos de agregación, y determinar cómo estos factores influyen en ellos. Por tanto, hemos evaluado si las semillas de A $\beta$  provenientes de un paciente humano de Alzheimer y de un modelo murino para la EA de edad avanzada (de la línea de EA familiar 3xTg-AD) son capaces de modular de forma diferente la formación de placas amiloides. Además, investigaciones recientes indican que la microglía juega un papel clave en este proceso, pudiendo alterar el proceso de deposición de péptido A $\beta$  en las placas seniles. Por ello, en este estudio también evaluamos el papel de la microglía en el evento de agregación, observándose que las semillas procedentes del modelo murino inhiben la respuesta microglial cerebral respecto a las semillas humanas, afectando a la formación de placas amiloides y de neuritas distróficas. Un mayor conocimiento de estos procesos patogénicos en los modelos puede resultar de gran valor para el diseño de nuevas variantes terapéuticas para esta enfermedad.

### Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto PID2019-108911RA-100 a DBV), la Asociación de Alzheimer (proyecto AARG-22-9282/9 a DBV), el programa Beatriz Galindo (contrato BAGAL18/00052 a DBV), el Instituto de Salud Carlos III (proyecto PI21/00915 a AG) cofinanciado con fondos FEDER de la Unión Europea y por la Consejería de Economía y Conocimiento de la Junta de Andalucía (proyecto P18-RT-2233 a AG) cofinanciado por el programa operativo FEDER 2014-2020.

### IMPACTO DEL TEJIDO ADIPOSO BLANCO EN LA PATOGÉ- NESIS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Miriam Bettinetti-Luque<sup>1</sup>, Juana Andreo-Lopez<sup>1</sup>, Ivan Fatuarte-Juli<sup>1</sup>, Mario Morales-Cabello<sup>1</sup>, Antonia Gutiérrez<sup>1,2</sup> y David Baglietto-Vargas<sup>1,2</sup>

1. Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas de Málaga-Plataforma BIONAND, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, 29071 Málaga, España.
2. CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Salud Carlos III, España.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una protei-nopatía neurodegenerativa compleja, en cuyo desarrollo y progresión están involucrados múltiples mecanismos celulares y moleculares. El hecho de que hayan acontecido más de 100 años desde que Alois Alzheimer describió esta enfermedad y carezcamos de tratamientos eficaces para paliar la sintomatología, convierte a la EA en uno de los principales retos de la medicina en el siglo XXI. No obstante, en estas dos últimas décadas se ha avanzado de forma significativa en el conocimiento de la patofisiología

de esta enfermedad. Concretamente, evidencias recientes sugieren que las alteraciones metabólicas son una característica importante en la progresión de la EA. Asimismo, es bien conocido que la diabetes y la obesidad, dos de las principales enfermedades metabólicas y comorbilidades para la EA, son factores de riesgo para el desarrollo de esta patología. Estas dos enfermedades están, además, asociadas con una expansión significativa del tejido adiposo visceral, un órgano endocrino fundamental para el organismo, que está en constante comunicación con el cerebro. En base a estos antecedentes descritos, en este estudio planteamos la hipótesis de que el tejido adiposo visceral es potencialmente un órgano comunicador clave entre el cerebro y las enfermedades metabólicas periféricas y, puede predisponer al cerebro a sufrir distintas enfermedades neurodegenerativas como la EA. Con el objetivo de aumentar el conocimiento de la interrelación de la EA con múltiples alteraciones metabólicas, utilizamos tinciones histológicas, inmunohistoquímica y técnicas bioquímicas para determinar cambios en el tejido adiposo visceral de ratones WT y db/db. Además, se usaron técnicas similares en un modelo murino de la EA (3xTg-AD) que recibieron trasplantes de grasa visceral procedentes de donantes WT y db/db, para determinar cualquier cambio en la patología amiloide y tau.

Nuestro estudio muestra que los 3xTg-AD que han recibido grasa visceral de animales db/db desarrollan profundos cambios en la patología tau debido a una mayor expresión de CDK5 y p25/35 en comparación con los ratones 3xTg-AD que recibieron grasa de ratones WT. Este incremento en el nivel de tau se asoció con niveles elevados de la interleuquina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) y una activación microglial elevada. Además, encontramos el efecto opuesto en la patología amiloide, en la que los niveles de A $\beta$  insoluble y las placas positivas para tioflavina se redujeron en los ratones 3xTg-AD receptores de grasa de animales db/db en comparación con los ratones 3xTg-AD que recibieron grasa de ratones WT. Esta reducción en los niveles de A $\beta$  se correlacionó con un incremento en la capacidad fagocítica de la microglía.

Este estudio demuestra una nueva vía de comunicación entre la EA y las enfermedades metabólicas como la obesidad y diabetes, a través de la alteración de las células adiposas viscerales, ejerciendo un efecto diferencial sobre la patología tau y A $\beta$  mediada por una respuesta inmune incrementada. Estudios de este tipo son sumamente importantes para determinar nuevas vías patogénicas que permitan identificar nuevas dianas terapéuticas efectivas para el tratamiento de ambos tipos de patología.

### Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto PID2019-108911RA-100 a DBV), la Asociación de Alzheimer (proyecto AARG-22-9282/9 a DBV), el programa Beatriz Galindo (contrato BAGAL18/00052 a DBV), el Instituto de Salud Carlos III (proyecto PI21/00915

a AG) cofinanciado con fondos FEDER de la Unión Europea y por la Consejería de Economía y Conocimiento de la Junta de Andalucía (proyecto P18-RT-2233 a AG) cofinanciado por el programa operativo FEDER 2014-2020 y el instituto de envejecimiento Nathan Shock Center (DBV).

### EFECTO DEL ENVEJECIMIENTO Y LA NEURODEGENERACIÓN SOBRE LA DETECCIÓN DE OLORES SOCIALES Y EL COMPORTAMIENTO SOCIAL.

Adrián Portales<sup>1</sup>, María Royo<sup>1</sup>, Pablo Chamero<sup>2</sup>, Sandra Jurado<sup>1</sup>

1. Instituto de Neurociencias CSIC-UMH, San Juan de Alicante, 03550, Alicante, España
2. Laboratoire de Physiologie de la Reproduction et des Comportements, CNRS, IFCE,
3. INRAE, Universidad de Tours, 37380, Nouzilly, Francia

La capacidad para detectar y discriminar olores disminuye con la edad, afectando negativamente a la calidad de vida de las personas mayores. Esta disminución también ha sido relacionada con diversas patologías asociadas al envejecimiento, como la Enfermedad de Parkinson y la Enfermedad de Alzheimer, en las que los déficits olfativos aparecen de manera temprana. A pesar de que en la actualidad se aplican varios tests olfativos para la detección precoz de distintas enfermedades neurodegenerativas, aún se desconocen los mecanismos celulares y moleculares que subyacen a estos déficits.

En este estudio hemos explorado el impacto del envejecimiento en el reconocimiento de los olores sociales en el ratón, un modelo animal cuyo comportamiento social depende en gran medida del procesamiento de las señales olfativas. En particular hemos analizado cómo el envejecimiento natural y patológico afectan a la detección de olores sociales, al comportamiento social, y a la morfología del órgano vomeronasal, una estructura olfativa responsable de la detección feromonal.

Con este objetivo hemos implementado una estrategia multidisciplinar que combina tests de conducta, análisis estereológicos, técnicas de inmunohistoquímica, e inyecciones estero-táxicas *in vivo* con vectores virales retrógrados para analizar la conectividad del sistema olfativo durante el envejecimiento.

Nuestros resultados indican que, el envejecimiento saludable y el patológico afectan de manera diferencial al procesamiento de las señales olfativas sociales, y que esto tiene un impacto en el comportamiento social de los animales envejecidos. Nuestros análisis de conducta expusieron

déficits en el reconocimiento de olores sociales de mayor amplitud y de aparición temprana en un modelo animal de la Enfermedad de Alzheimer (APP/PSEN1). Sorprendentemente, los estudios morfológicos del órgano vomeronasal en animales APP/PSEN1 revelaron mínimos cambios en su estructura y capacidad de regeneración, lo que sugiere que los déficits olfativos observados podrían derivar de alteraciones en el procesamiento de la información olfativa en las regiones de proyección superior como el Bulbo Olfativo Accesorio.

Nuestro estudio expone diferencias fundamentales en los mecanismos que subyacen los efectos del envejecimiento natural y patológico sobre el procesamiento de la información olfativa, y su impacto en el comportamiento social.

### ANÁLISIS DE LA DINÁMICA Y MECANISMO DE LIBERACIÓN DE LA OXITOCINA

B. Aznar-Escolano<sup>1</sup>, M.P. Madrigal<sup>1</sup>, J. Villanueva<sup>1</sup>, L.M. Gutiérrez<sup>1</sup> y S. Jurado<sup>1</sup>

1. Instituto de Neurociencias (IN), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) – Universidad Miguel Hernández (UMH). San Juan de Alicante, 03550, Alicante.

El sistema oxitocinérgico es crucial en la regulación de respuestas homeostáticas y comportamientos complejos, como la interacción social, y su desregulación se ha relacionado con trastornos del neurodesarrollo, como el trastorno del espectro autista. A pesar de su importancia, aún se desconocen las propiedades básicas que regulan la secreción de oxitocina (OXT) en el sistema nervioso central, en comparación con el extenso conocimiento existente sobre los mecanismos moleculares implicados en la exocitosis de otros neurotransmisores como glutamato o GABA.

En este estudio, se utilizaron técnicas de imagen y experimentos de seguimiento vesicular (*vesicle tracking*) para investigar la dinámica y el mecanismo de liberación de OXT en neuronas oxitocinérgicas en cultivo. Nuestros resultados indican que la aplicación de una estimulación neuronal robusta y sostenida produce un aumento significativo en el número de vesículas de OXT adyacentes a la membrana plasmática de la región somato-dendrítica. Estas vesículas presentan un elevado porcentaje de co-localización con proteínas SNARE específicas, lo que sugiere la presencia de microdominios de membrana especializados en el reclutamiento, organización y secreción de las vesículas de OXT.

Para analizar el mecanismo de liberación de OXT, se ha generado un vector viral adeno-asociado (AAV) que expresa un *knockdown* específico para eliminar la proteína SNARE SNAP-47, que se encuentra altamente expresada en neuronas oxitocinérgicas. Experimentos de *vesicle tracking*

indicaron que las células infectadas con este *knockdown* presentaban un menor número de parches de OXT en la membrana, lo que sugiere que SNAP-47 juega un importante papel en la liberación y reclutamiento de vesículas de OXT, tanto en condiciones basales como en respuesta a la estimulación neuronal.

Nuestros resultados proporcionan nuevo conocimiento sobre los mecanismos de señalización por neuropéptidos en el sistema nervioso central y, en particular, de la señalización oxitocinérgica, un primer paso necesario para comprender cómo la alteración de este sistema podría subyacer distintas enfermedades como el trastorno del espectro autista.

#### DESARROLLO DE LA CONECTIVIDAD CEREBELO-TÁLAMO-CORTICAL

Murcia-Ramón R, Riva M, Camacho S, Moreno-Bravo JA

1. Instituto de Neurociencias de Alicante, Universidad Miguel Hernández-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (UMH-CSIC), Sant Joan d'Alacant, España.

Tradicionalmente, se ha considerado al cerebelo como una estructura exclusivamente motora. Sin embargo, las últimas investigaciones sugieren que también desempeña un papel crucial en funciones no motoras, como la cognición y las emociones. Esto se debe a sus conexiones con la corteza cerebral, que se establecen principalmente a través del tálamo. De este modo, el cerebelo podría modular la actividad de regiones corticales distantes y estar involucrado en comportamientos más complejos.

Es importante destacar que las anomalías en los circuitos cerebelo-tálamo-corticales tempranos se han relacionado con diversos trastornos del neurodesarrollo, como el trastorno del espectro autista. Por tanto, es esencial comprender cómo se desarrolla este circuito para entender la influencia del cerebelo en estos trastornos.

Hemos utilizado el ratón como modelo y hemos desarrollado diversas estrategias genéticas para estudiar específicamente al cerebelo y sus proyecciones de largo alcance. Nuestros resultados demuestran que los axones del cerebelo invaden el tálamo durante la etapa embrionaria. Es importante destacar que estas conexiones continúan desarrollándose durante la primera semana después del nacimiento, aumentando en densidad y complejidad. Además, mediante el uso de técnicas de mapeo de circuitos, hemos definido las principales áreas corticales que reciben influencia del cerebelo durante el desarrollo temprano. Esto sugiere que el cerebelo tiene un alto potencial para influir sobre diversas redes talamocorticales inmaduras.

Estos hallazgos establecen las bases anatómicas por las que el cerebelo podría influir en el desarrollo y/o la función de los circuitos corticales. Sin embargo, aún es necesario profundizar en el conocimiento del desarrollo de las proyecciones cerebelosas y su función para entender completamente su implicación en las patologías del neurodesarrollo.

#### LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR PURINÉRGICO P2X7 ESTÁ ELEVADA EN LINFOCITOS DE PACIENTES CON SEPSIS ABDOMINAL

Juan José Martínez García<sup>1,2</sup>, Helios Martínez Banaclocha<sup>1</sup>, Laura Martínez Alarcón<sup>1</sup>, Carlos García Palenciano<sup>3</sup>, Pablo Pelegrín<sup>1,2</sup>

1. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, 30120 Murcia.
2. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular B e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, Murcia
3. Unidad de Reanimación, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, 30120 Murcia.

La sepsis se define como una respuesta inflamatoria sistémica causada por infecciones seguida por una fase de inmunosupresión. Esta disrupción del equilibrio homeostático en la respuesta inmune da lugar a un alto riesgo de mortalidad, siendo así la sepsis la principal causa de muerte en las unidades de cuidados intensivos de los hospitales. El receptor purinérgico P2X7 es importante para la activación de las células del sistema inmune, específicamente en las células mononucleares de sangre periférica, mediante el reconocimiento de ATP extracelular como señal de peligro. En este trabajo, se ha estudiado el porcentaje de células mononucleares de sangre periférica que expresan el receptor P2X7 en una cohorte de pacientes sépticos de origen abdominal 24 horas después de su ingreso. Hemos encontrado que, aunque los linfocitos T CD4 positivos es la única población de células que aumenta en sepsis en comparación con el resto de poblaciones de linfocitos, todas las poblaciones estudiadas (incluyendo linfocitos T CD8 positivos, células B y células Natural Killer) presentaron un aumento del porcentaje de células que expresan el receptor P2X7 en pacientes sépticos en comparación con los controles sanos y con los pacientes con cirugía abdominal que no desarrollaron sepsis.

El porcentaje de linfocitos que expresan P2X7 en sepsis se correlacionó positivamente con el aumento de los niveles de algunos marcadores de inflamación, como las interleuquinas 6 y 8 (IL-6 e IL-8), procalcitonina (PCT) o elevados niveles de expresión de P2X7 en monocitos. Sin embargo, se encontró una correlación negativa entre las proteínas de la fase aguda (PCT) y el porcentaje de linfocitos sobre el total de leucocitos mononucleados.

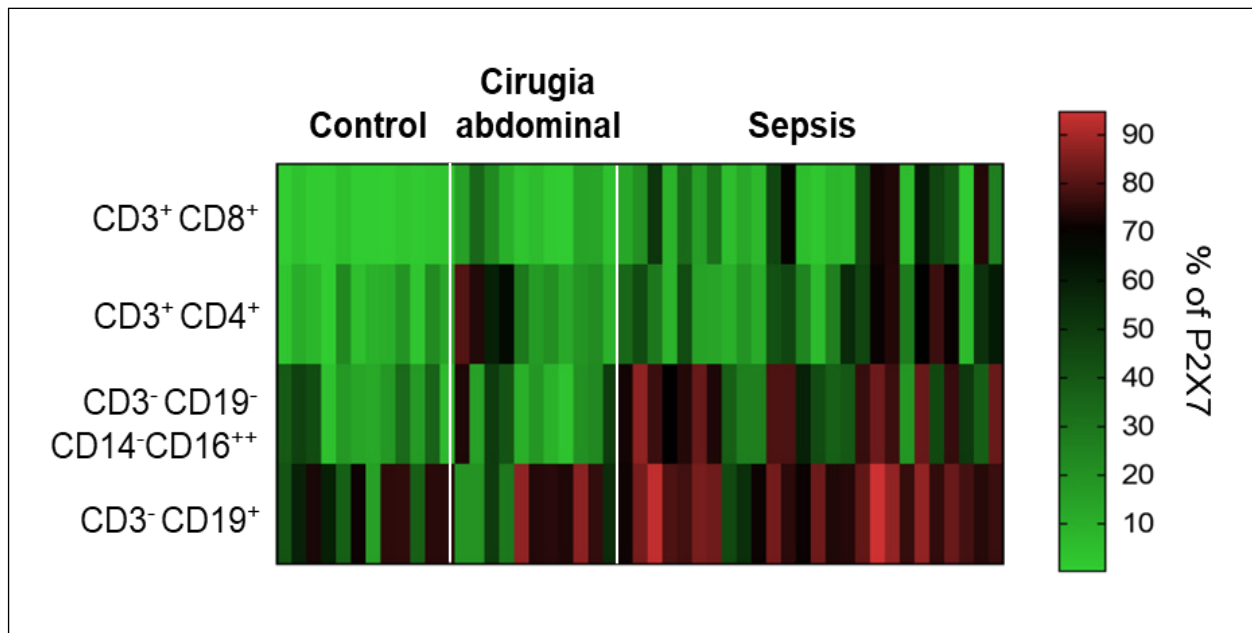


Figura 1 (La expresión del receptor purinérgico P2X7 está elevada en linfocitos de pacientes con sepsis abdominal). Expresión del receptor P2X7 en linfocitos de pacientes con sepsis abdominal. Las poblaciones de linfocitos de sangre periférica procedente de pacientes sépticos presentaron de manera significativa, un mayor porcentaje del receptor P2X7 en comparación con los grupos control.

Además, se observó que el receptor P2X7 soluble en plasma de pacientes sépticos presenta una correlación positiva con la interleuquina 18 (IL-18), citoquina cuya liberación depende de la activación del inflamasoma NLRP3, pero que correlacionó negativamente con el ATP extracelular. Estos datos sugieren que, durante la sepsis, el receptor P2X7 aumenta su expresión en un alto porcentaje de linfocitos, que ahora serían capaces de reconocer el ATP extracelular como señal de peligro. Como P2X7 es un receptor citolítico, este evento podría estar asociado con una subsecuente muerte celular, y con elevados niveles de P2X7 soluble en plasma. Sin embargo, se requieren más estudios para dilucidar la función de P2X7 en estas células durante la sepsis.

#### IMPACTO DEL TEJIDO ADIPOSO BLANCO EN LA PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Miriam Bettinetti-Luque<sup>1</sup>, Juana Andreo-Lopez<sup>1</sup>, Cynthia Campos-Moreno<sup>1</sup>, Ivan Fatuarte-Juli<sup>1</sup>, Mario Morales-Cabello<sup>1</sup>, Antonia Gutierrez<sup>1,2</sup> y David Baglietto-Vargas<sup>1,2</sup>

1. Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas de Málaga-Plataforma BIONAND, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, 29071 Málaga, España.
2. CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Salud Carlos III, España.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa compleja, en cuyo desarrollo y progresión están involucrados múltiples mecanismos celulares y moleculares. El hecho de que hayan acontecido más de 100 años desde que Alois Alzheimer describió esta enfermedad y carezcamos de tratamientos eficaces para paliar la sintomatología, convierte a la EA en uno de los principales retos de la medicina en el siglo XXI. No obstante, en estas dos últimas décadas se ha avanzado de forma significativa en el conocimiento de la patofisiología de esta enfermedad. Concretamente, evidencias recientes sugieren que las alteraciones metabólicas son una característica importante en la progresión de la EA.

Asimismo, es bien conocido que la diabetes y la obesidad, dos de las principales enfermedades metabólicas y comorbilidades para la EA, son factores de riesgo para el desarrollo de esta patología. Estas dos enfermedades están, además, asociadas con una expansión significativa del tejido adiposo visceral, un órgano endocrino fundamental para el organismo, que está en constante comunicación con el cerebro. En base a estos antecedentes descritos, en este estudio planteamos la hipótesis de que el tejido adiposo visceral es potencialmente un órgano comunicador clave entre el cerebro y las enfermedades metabólicas periféricas y, puede predisponer al cerebro a sufrir distintas enfermedades neurodegenerativas como la EA. Con el objetivo de aumentar el conocimiento de la interrelación de la EA con múltiples alteraciones metabólicas, utilizamos tinciones histológicas, inmunohistoquímica y técnicas bioquímicas para determinar cambios en el tejido adiposo visceral de ratones WT

y db/db. Además, se usaron técnicas similares en un modelo murino de la EA (3xTg-AD) que recibieron trasplantes de grasa visceral procedentes de donantes WT y db/db, para determinar cualquier cambio en la patología amiloide y tau. Nuestro estudio muestra que los 3xTg-AD que han recibido grasa visceral de animales db/db desarrollan profundos cambios en la patología tau debido a una mayor expresión de CDK5 y p25/35 en comparación con los ratones 3xTg-AD que recibieron grasa de ratones WT. Este incremento en el nivel de tau se asoció con niveles elevados de la interleuquina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) y una activación microglial elevada. Además, encontramos el efecto opuesto en la patología amiloide, en la que los niveles de A $\beta$  insoluble y las placas positivas para tioflavina se redujeron en los ratones 3xTg-AD receptores de grasa de animales db/db en comparación con los ratones 3xTg-AD que recibieron grasa de ratones WT. Esta reducción en los niveles de A $\beta$  se correlacionó con un incremento en la capacidad fagocítica de la microglía. Este estudio demuestra una nueva vía de comunicación entre la EA y las enfermedades metabólicas como la obesidad y diabetes, a través de la alteración de las células adiposas viscerales, ejerciendo un efecto diferencial sobre la patología tau y A $\beta$  mediada por una respuesta inmune incrementada. Estudios de este tipo son sumamente importantes para determinar nuevas vías patogénicas que permitan identificar nuevas dianas terapéuticas efectivas para el tratamiento de ambos tipos de patología.

### Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto PID2019-108911RA-I00 a DBV), la Asociación de Alzheimer (proyecto AARG-22-9282/9 a DBV), el programa Beatriz Galindo (contrato BAGAL18/00052 a DBV), el Instituto de Salud Carlos III (proyecto PI21/00915 a AG) cofinanciado con fondos FEDER de la Unión Europea y por la Consejería de Economía y Conocimiento de la Junta de Andalucía (proyecto P18-RT-2233 a AG) cofinanciado por el programa operativo FEDER 2014-2020 y el instituto de envejecimiento Nathan Shock Center (DBV).

### FORTALECIMIENTO DE LA COOPERATIVIDAD EN ROSETAS CÍCLICAS CON ENLACES POR PUENTE DE HIDRÓGENO

David Almacellas<sup>1</sup>, Célia Fonseca Guerra<sup>2</sup>, Jordi Poater<sup>1,3</sup>

1. Departament de Química Inorgànica i Orgànica & IQT-CUB, Universitat de Barcelona, Martí i Franquès 1-11, 08028 Barcelona, Spain
2. Department of Theoretical Chemistry, Amsterdam Center for Multiscale Modeling, Vrije Universiteit Amsterdam, De Boelelaan 1083, 1081 HV Amsterdam, The Netherlands
3. ICREA, Passeig Lluis Companys 23, 08010 Barcelona, Spain

En el contexto de las interacciones moleculares, la cooperatividad se puede definir como la potenciación de una interacción debido a la presencia de otra, ya sean tres o más moléculas interactuando entre sí. Este fenómeno colectivo es crucial para algunas propiedades macroscópicas como las del agua. Por lo tanto, su cuantificación es de vital importancia para una comprensión completa del ensamblaje supramolecular. Sabemos que los sistemas con enlaces de hidrógeno cíclicos con los enlaces de hidrógeno apuntando en la misma dirección experimentan una cooperatividad positiva. Últimamente ha surgido un grupo de estructuras específicas del grupo de bloques de construcción cíclicos unidos por enlaces de hidrógeno, las denominadas estructuras de roseta o hexámeros cíclicos. Estos son complejos cíclicos de compuestos orgánicos relativamente pequeños asociados principalmente por diferente cantidad de enlaces de hidrógeno entre moléculas pero siempre con seis unidades por ciclo. La sinergia que surge en este tipo de sistemas se puede calcular comparando la energía de interacción de la roseta con la suma de las interacciones individuales por pares para todos los posibles pares de unidades en la roseta. En este trabajo, a partir de la interacción guanina-citosina se ha diseñado un grupo de estructuras monoméricas y sus rosetas asociadas con el objetivo de obtener una cooperatividad aumentada y sintonizable.

### DEVELOPMENT OF NOVEL NRF2 INDUCERS AND A7-NACHR MODULATORS FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

Enrique Crisman<sup>1,2,5</sup>, Sheila Abril<sup>1</sup>, Laura Vozmediano<sup>1</sup>, Mireille Rosse<sup>3</sup>, Nicolas Cubedo<sup>4</sup>, Jean-Charles Liévens<sup>4</sup>, Pauline Tarot<sup>4</sup>, Esteban Daudén<sup>2</sup> and Rafael León<sup>5</sup>

1. Instituto Teófilo Hernando y Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, 28029 Madrid, Spain.
2. Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa (IIS-IS), Hospital Universitario de la Princesa, 28006 Madrid, Spain.
3. MMDN, Univ Montpellier, EPHE, INSERM, UMR\_S1198, PSL Research University, Montpellier, France.
4. MMDN, Univ Montpellier, EPHE, INSERM, Montpellier, France.
5. Instituto de Química Médica, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IQM-CSIC), 28006 Madrid, Spain.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo y la principal causa de demencia, así como la sexta causa de muerte en todo el mundo. A pesar de la extensa investigación, actualmente no hay ningún fármaco que pueda detener la progresión de la enfermedad, lo que convierte la búsqueda de tratamientos efectivos en un gran desafío del siglo XXI. Aunque a etiología

de la EA no es del todo comprendida, se cree que varios eventos degenerativos, incluyendo el estrés oxidativo (EO), la neuroinflamación, la disfunción mitocondrial, la dishomeostasis de calcio y la desregulación de la autofagia, contribuyen a la enfermedad. Estos procesos están estrechamente interconectados, lo que destaca la naturaleza multifactorial de la EA. Como resultado, los ligandos dirigidos a múltiples surgen como una estrategia prometedora para su tratamiento. Dos posibles dianas para estas moléculas son la activación del factor de transcripción *NF-E2 p45-related factor 2* (NRF2), que desempeña un papel clave en la defensa celular contra el EO, así como en la regulación de los procesos autofágicos, la inflamación y la proteostasis; y la modulación del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$  ( $\alpha 7$ -nAChR), relacionada con la disminución de la producción de péptido  $\beta$ -amiloide, la reducción de la hiperfosforilación de tau, la disminución de la neuroinflamación y una menor pérdida de memoria a corto plazo en modelos *in vivo* de EA.

En este estudio, hemos sintetizado y evaluado una nueva familia de compuestos inductores de NRF2 y moduladores selectivos del  $\alpha 7$ -nAChR. Estos compuestos ejercen un efecto neuroprotector en modelos *in vitro* de estrés oxidativo e hiperfosforilación de tau. Sin embargo, los compuestos evaluados fueron identificados como sustratos de los sistemas de eflujo de la barrera hematoencefálica (BHE) en estudios de distribución cerebral *in vivo*.

En base a estos resultados, se seleccionó un compuesto *hit* de esta familia para su modificación con el fin de aumentar su potencia como modulador del  $\alpha 7$ -nAChR y reducir su reconocimiento por los sistemas de eflujo de la BHE. Mediante modelado de homología, *docking* y simulaciones de dinámica molecular, hemos predicho el modo de unión del compuesto *hit* al  $\alpha 7$ -nAChR. Mediante este estudio, se identificaron regiones del compuesto que no son participantes en la unión al receptor y, por tanto, son susceptibles de modificación. Usando un programa de optimización paralela basado en cribado virtual de fragmentos y el empleo del algoritmo CNS-MPO, se obtuvieron dos nuevas familias de compuestos con mejores propiedades teóricas. Los nuevos derivados mantienen su actividad frente a ambas dianas y presentan un mejor perfil farmacológico, incluyendo un mayor efecto neuroprotector contra el estrés oxidativo y la hiperfosforilación de tau, así como propiedades antiinflamatorias *in vitro*. En base a estos resultados, el compuesto **B4** fue seleccionado para su evaluación *in vivo* utilizando dos líneas de pez zebra (*Danio rerio*) que expresan la proteína tau humana con las mutaciones P301L y A152T, que promueven la hiperfosforilación de tau y producen una alteración a nivel comportamental. El tratamiento con **B4** a una concentración de 3  $\mu$ M fue capaz de rescatar parcialmente las alteraciones comportamentales características de ambos modelos. Estos resultados sugieren que el compuesto **B4** tiene un potencial prometedor como agente terapéutico para el tratamiento de neuropatías como la EA.

## AGONISMO SIGMA-1 Y DOLOR: PAPEL DE LAS CÉLULAS INMUNITARIAS Y DE LAS NEURONAS TRPV1+

Miguel Ángel Huerta<sup>1</sup>, M Carmen Ruiz-Cantero<sup>1</sup>, Miguel A. Tejada<sup>1</sup>, Eduardo Fernández-Segura<sup>2</sup>, Francisco J. Cañizares<sup>2</sup>, José M Baeyens<sup>1</sup>, Enrique J Cobos<sup>1</sup>

1. Departamento de Farmacología<sup>1</sup> y Departamento de Histología<sup>2</sup>, Centro de Investigación Biomédica e Instituto de Neurociencias, Universidad Granada e Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA.

El receptor sigma-1 es una proteína neuromoduladora. Tanto los agonistas como los antagonistas sigma-1 tienen posibilidades terapéuticas. El dextrometorfano es un agonista no selectivo sigma-1 usado como antitusígeno. Hay otros agonistas sigma-1 más selectivos, como el PRE-084, el cual se usa en experimentación preclínica, y la pridopidina, la cual está en desarrollo clínico para el tratamiento de la enfermedad de Huntington.

Por otro lado, los antagonistas sigma-1 se están desarrollando como analgésicos. Nuestros estudios indican que el receptor sigma-1 es capaz de unirse al TRPV1, y que los antagonistas sigma-1 disminuyen la sensibilización de los nociceptores TRPV1+. Sin embargo, el efecto de los agonistas sigma-1 en el dolor no se ha estudiado en profundidad. La administración subcutánea de dextrometorfano, PRE-084 o pridopidina, en ratones de genotipo salvaje, incrementó el efecto de la administración intraplantar de una dosis baja de PGE2 (0,125 nmol), carente de actividad hiperalérgica *per se*. Puesto que la PGE2 es un mediador inflamatorio, usamos un modelo más próximo a una situación clínica real, y estudiamos el efecto de los agonistas sigma-1 tras una lesión quirúrgica de la superficie plantar.

La cirugía indujo una disminución del peso apoyado en la pata (medido mediante un *Dynamic Weight Bearing*) en el periodo postoperatorio inmediato, a las 3,5h, que se recuperó por completo a las 24h tras la cirugía. Pese a esta recuperación aparente, los animales mostraron un edema en la dermis y el tejido subcutáneo (determinado mediante tinciones de hematoxilina-eosina), y una infiltración neutrofílica (determinada mediante citometría de flujo). En esta circunstancia, la administración subcutánea de los agonistas sigma-1 hizo que el peso apoyado por la pata lesionada disminuyera como si el animal volviera a estar en el periodo postoperatorio inmediato. Se sabe que las células inmunitarias producen PGE2 durante la inflamación, y de hecho, el efecto pronociceptivo del agonismo sigma-1 desapareció completamente al bloquear la infiltración neutrofílica mediante la administración de un anticuerpo frente al Ly6G, una molécula importante para la adhesión de este tipo de células inmunitarias.

Además, encontramos que el efecto pronociceptivo de los agonistas sigma-1, tanto en la hiperalgesia inducida por la administración de PGE2 como tras la incisión plantar, fue abolido por la elimina-

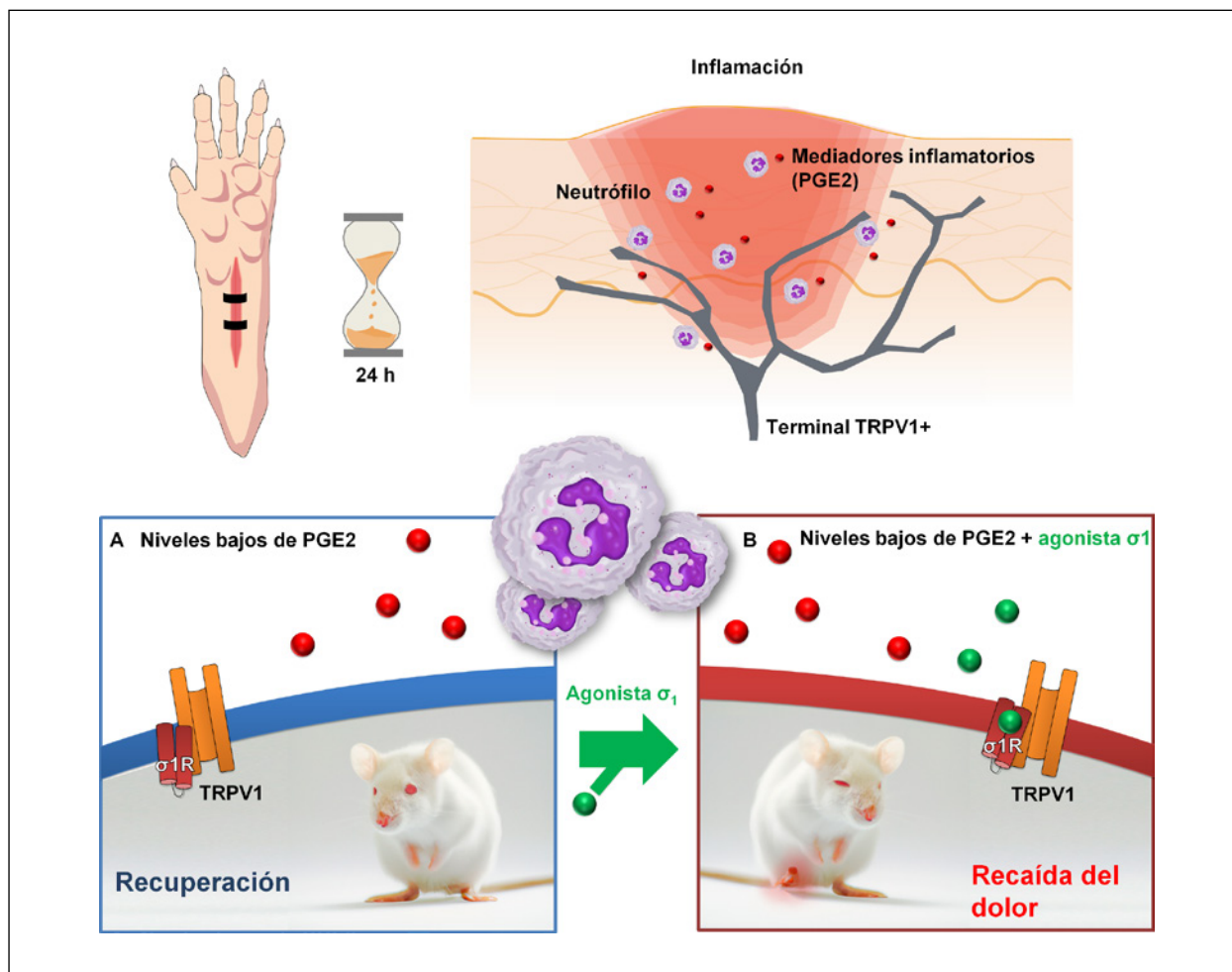


Figura 1 (AGONISMO SIGMA-1 Y DOLOR: PAPEL DE LAS CÉLULAS INMUNITARIAS Y DE LAS NEURONAS TRPV1+). Hipótesis del mecanismo de las acciones proalgésicas inducidas por el agonismo del receptor sigma-1 ( $\sigma_1$ ) durante una inflamación moderada.

ción de las neuronas TRPV1+ mediante el bisturí molecular resiniferatoxina. Por último, los efectos de los agonistas sigma-1 en animales de genotipo salvaje revirtieron por la administración del antagonista sigma-1 BD-1063, y estuvieron ausentes en animales carentes del receptor sigma-1 (knockout). Estos resultados indican la selectividad de los efectos observados.

En resumen, el agonismo sigma-1 incrementa las respuestas dolorosas en ratones con una condición inflamatoria leve. El mecanismo de las acciones pronociceptivas del agonismo sigma-1 implica la potenciación de las acciones de los algógenos químicos liberados por las células inmunitarias, como la PGE2, capaces de sensibilizar a los nociceptores TRPV1+ (fig. 1A y B). Si esto se replicara en pacientes humanos, podría constituir un efecto adverso de los fármacos agonistas sigma-1.

**Agradecimientos:** MINECO (10.13039/501100011033 - PID2019-108691RB-I00, FPU16/03213 y PU21/02736), Junta de Andalucía (grupo CTS 109) y fondos FEDER.

#### DETERMINACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE LINFOCITOS T ASOCIADOS AL ENVEJECIMIENTO EN DISTINTOS ÓRGANOS MEDIANTE CITOMETRÍA ESPECTRAL

J. Ignacio Escrig-Larena<sup>1,2</sup>, Gonzalo Soto-Heredero<sup>1,2</sup>, Manuel M. Gómez de las Heras<sup>1,2</sup>, Sandra Delgado-Pulido<sup>1,2</sup>, Isaac Francos-Quijorna<sup>1,2</sup>, Enrique Gabandé-Rodríguez<sup>1,2</sup>, Elisa Carrasco<sup>3,4</sup>, Mario Pérez-Manrique<sup>1,2</sup>, Eva María Blanco<sup>2</sup>, María Mittelbrunn<sup>1,2</sup>

1. Departamento de Biología Molecular, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, España.
2. Homeostasis de Tejidos y Órganos, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) - Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.
3. Departamento de Biología, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.
4. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España.



La mejora del sistema sanitario y los avances médicos han contribuido a aumentar la esperanza de vida de la población, generando un envejecimiento demográfico que va acompañado de un aumento en la incidencia de enfermedades ligadas al envejecimiento como enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas o metabólicas. En los últimos años, se ha descrito que la inflamación crónica de bajo grado subyace y contribuye al desarrollo de la multimorbilidad asociada a la edad en un proceso conocido como *inflammaging*, favoreciendo el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas o metabólicas. A medida que envejecemos, se produce una involución tímica que afecta al repertorio de linfocitos T de nuestro organismo, reduciendo el número de linfocitos T naïve y aumentando los linfocitos T efectoros. Datos previos del laboratorio indican que esta acumulación de linfocitos T efectoros contribuye al *inflammaging* y al desarrollo de la multimorbilidad asociada al envejecimiento. Los avances en el desarrollo de técnicas como el análisis de expresión génica de una sola célula (scRNAseq) han permitido determinar subpoblaciones de linfocitos T asociados al envejecimiento que contribuyen al proceso de *inflammaging*. En el laboratorio hemos desarrollado un panel de citometría espectral, basado en los resultados obtenidos de los scRNAseq, mediante el cual podemos analizar las distintas poblaciones de linfocitos T que aumentan en el envejecimiento de una forma más rápida y económica que mediante el scRNAseq. Empleando dicho panel, hemos logrado determinar la diferente distribución de linfocitos T asociados al envejecimiento en tejidos linfoides (e.g. bazo, médula ósea o ganglios linfáticos) y no linfoides (e.g. grasa, hígado, cerebro o colon) y hemos observado que hay ciertas poblaciones de linfocitos T asociados al envejecimiento que se acumulan con mayor especificidad en unos tejidos frente a otros. Esta información nos permitirá diseñar estrategias para estudiar la implicación funcional, patogénica o protectora, de las distintas subpoblaciones de linfocitos T asociados al envejecimiento específicos de cada tejido, así como su contribución a la homeostasis de los mismos.

#### DRUG DEVELOPMENT FOR MULTIPLE SCLEROSIS: SYNTHESIS, IN VITRO AND IN VIVO CHARACTERIZATION OF A NOVEL NRF2 INDUCER.

P. Michalska<sup>1,2</sup>, Ángel Cores<sup>2</sup>, Izaskun Buendia<sup>1</sup>, Pablo Duarte<sup>1,3</sup>, José C. Menéndez<sup>2</sup>, Manuela G. López<sup>1</sup> and Rafael León<sup>3</sup>

1. Instituto Teófilo Hernando y Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid, 28029 Madrid.
2. Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia Universidad Complutense, 28040 Madrid.
3. Instituto de Química Médica, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, (IQM-CSIC), 28006 Madrid. E-mail: rafael.leon@uam.es.

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune, demyelinating and neurodegenerative disease. Treatment options are scarce, and have side effects that cause abandonment of treatment, leading to a disease progression. The pathology of the disease is related to exacerbated oxidative stress that, in turn, induces an aggravated inflammatory process causing the development of new lesions observed in MS. Therefore, novel medicinal chemistry strategies are directed to reduce oxidative stress and decrease the neuroinflammatory process observed, as key targets that could halt the disease progression.

Based on these observations, our drug discovery program led to the identification of an Nrf2 inducer, compound ITH13001, as possible drug candidate for the treatment of MS. However, the chemical instability of the compound hindered its preclinical development. In this work, we have modified the structure of compound ITH3001 in order to ameliorate its drug-like properties. The pharmacological evaluation of the novel derivative showed that the compound preserves the activities on the targets described for compound ITH13001. In addition, novel compound showed an excellent safety profile.

Finally, we have evaluated our optimized derivative in an *in vivo* model of MS, the EAE model. Preliminary *in vivo* results showed ability of this novel compound to reduce the score of the disease in orally treated mice, thus reinforcing its positioning as a novel potential oral treatment for MS.

#### ESTUDIO DEL EFECTO DE UN ALIMENTO FUNCIONAL A BASE DE CACAO Y ALGARROBA EN LA SALUD INTESTINAL EN UN MODELO ANIMAL DE DIABETES TIPO 2.

Esther García-Díez<sup>1</sup>, María Elvira López-Oliva<sup>2,3</sup>, Jara Pérez-Jiménez<sup>1,4</sup>, Sonia Ramos<sup>1,4</sup>, María Ángeles Martín<sup>1,4</sup>

1. Departamento de Metabolismo y Nutrición, Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN-CSIC), Madrid.
2. Departamento de Fisiología. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.
3. AFUSAN. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid.
4. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), ISCIII, Madrid.

La diabetes tipo 2 (DT2) es una de las enfermedades metabólicas con mayor prevalencia mundial. Su patogénesis cursa principalmente con un aumento del estrés oxidativo e inflamación crónica de bajo grado lo que puede llegar a alterar la integridad intestinal. Los polifenoles son un grupo de compuestos de origen vegetal con demostrados beneficios en salud por su carácter antioxidante y

antiinflamatorio. Por ello, es importante estudiar nuevas estrategias que incluyan estos compuestos para abordar la DT2 mediante el mantenimiento de una salud intestinal óptima. Tanto el cacao como la algarroba son alimentos con alto contenido en polifenoles y fibra con potencial para modular las complicaciones intestinales de la DT2. En este sentido, hemos desarrollado una mezcla de cacao y harina de algarroba en una proporción 60:40 que ha sido aprobada sensorialmente mediante un análisis hedónico. Además, la suplementación crónica de este alimento funcional (10%) ya ha demostrado su potencial terapéutico contra la miocardiopatía diabética en un modelo animal de DT2. Por ello, el objetivo de este estudio es investigar si esta suplementación a base de cacao y harina de algarroba (10%) muestra un efecto positivo en la salud intestinal de ratas diabéticas.

Se emplearon 2 grupos de ratas ZDF (del inglés *Zucker diabetic fatty*) que siguieron o bien una dieta estándar o bien una dieta rica en la mezcla de cacao y harina de algarroba (10%). Además, también se contempló el respectivo control sano ZL (del inglés *Zucker lean*) que fue alimentado con la dieta estándar. El estudio duró 12 semanas, durante las cuales se monitorizó el peso y la glucemia, y una semana antes de los sacrificios se realizó un test de tolerancia oral a la glucosa.

Los animales fueron sacrificados a la semana 24 de vida y se recogió la parte distal del colon para su posterior análisis histológico y la evaluación del estrés oxidativo e inflamación; además de muestras sanguíneas para las pruebas bioquímicas.

La dieta rica en cacao y harina de algarroba mejoró la homeostasis glucídica en las ratas diabéticas. La densidad y la profundidad de las criptas del epitelio intestinal – al igual que la cantidad de mucina y de colágeno – alcanzaron los niveles del control sano. La renovación del epitelio medido por la proliferación celular y la apoptosis fue significativamente mayor en el grupo que recibió la dieta suplementada. La integridad de la barrera colónica medida mediante las proteínas occludens-1 y ocludina también mejoró. La expresión de SIRT1 (del inglés *sirtuin-1*) y de Nrf2 (del inglés *nuclear factor E2-related factor 2, respectivamente*) mejoró significativamente y, consecuentemente, también lo hicieron los parámetros relacionados con el estrés oxidativo –como las especies reactivas de oxígeno– y con la inflamación –como TNF- $\alpha$  e IL-6–. Nuestros resultados demuestran que la suplementación con cacao y harina de algarroba mejora la salud intestinal al igual que el estado redox e inflamatorio subyacente en la DT2. Por lo tanto, este alimento funcional puede presentarse como potencial coadyuvante en la DT2 por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.

#### Agradecimientos:

RTI2018-095059-B-I00 financiado por MCIN/AEI/10.13039/501100011033/ y por FEDER “Una manera de hacer Europa”. Consejería de

Educación, Juventud y Deporte de la Comunidad de Madrid y Fondo Social Europeo (PEJ-2020-AI/BIO-18529).

#### LOS LINFOCITOS T REGULAN LA SIMBIOSIS MICROBIOTA-HUÉSPED DURANTE LA MULTIMORBILIDAD ASOCIADA A LA EDAD

Manuel M. Gómez de las Heras<sup>1,2</sup>, Naohiro Inohara<sup>3</sup>, Mario Pérez-Manrique<sup>1,2</sup>, Elisa Carrasco<sup>4,5</sup>, Carolina Simó<sup>6</sup>, Sandra Delgado-Pulido<sup>1,2</sup>, J. Ignacio Escrig-Larena<sup>1,2</sup>, Gonzalo Soto-Heredero<sup>1,2</sup>, Enrique Gabandé-Rodríguez<sup>1,2</sup>, Eva María Blanco<sup>2</sup>, Juan Francisco Aranda<sup>7</sup>, Virginia García-Cañas<sup>6</sup>, Gabriel Núñez<sup>3</sup>, María Mittelbrunn<sup>1,2</sup>

1. Departamento de Biología Molecular, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, España.
2. Homeostasis de Tejidos y Órganos, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) - Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.
3. Departamento de Patología, Universidad de Michigan, Ann Arbor, Michigan, Estados Unidos.
4. Departamento de Biología, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.
5. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España.
6. Departamento de Bioactividad y Análisis de Alimentos, Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CSIC-UAM), Madrid, España.
7. Instituto de Medicina Molecular Aplicada (IMMA), Universidad San Pablo-CEU, Madrid, España.

El envejecimiento demográfico se está convirtiendo en un gran reto debido al incremento en multimorbilidad, es decir, la aparición simultánea de dos o más enfermedades asociadas a la edad, por lo que urge el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para fomentar un envejecimiento más saludable. El intestino es una barrera física e inmunológica que alberga un ecosistema microbiano denominado microbiota intestinal, y cuyo deterioro durante el envejecimiento desencadena el desarrollo de dichas patologías asociadas a la edad. Específicamente, la simbiosis microbiota-huésped se pierde durante el envejecimiento debido a un conjunto de factores ambientales e intrínsecos del huésped, como una respuesta deficiente de los centros germinales del intestino, que genera perturbaciones en sus comunidades microbianas.

Esta disbiosis intestinal, junto al ambiente pro-inflamatorio, incrementa la permeabilidad intestinal favoreciendo la diseminación sistémica de productos bacterianos.

Como consecuencia, este evento contribuye a establecer una inflamación crónica durante el envejecimiento (*inflammageing*) que está vinculada a la multimorbilidad asociada con la edad.

Datos previos del laboratorio demuestran que el modelo de ratón *Tfam<sup>fllox/fllox</sup> Cd4<sup>Cre</sup>*, que posee una disfunción mitocondrial en los linfocitos T, presenta un *inflammageing* a edades tempranas que resulta en una multimorbilidad (i.e., sarcopenia, alteraciones cardiometabólicas y disfunción cognitiva) y muerte prematura de los ratones. Por lo tanto, planteamos la hipótesis de que el fallo metabólico de los linfocitos T conduce a una multimorbilidad asociada a la edad en este modelo de ratón a través de la pérdida de la homeostasis intestinal.

Nuestros resultados indican que, en el intestino, los linfocitos T deficientes en *Tfam* se parecen molecularmente a linfocitos T de ratones envejecidos de manera natural. Como consecuencia, los ratones *Tfam<sup>fllox/fllox</sup> Cd4<sup>Cre</sup>* manifiestan una configuración y una actividad alteradas de la microbiota intestinal, así como una pérdida prematura de la integridad de la barrera intestinal, en comparación con ratones control.

Finalmente, la depleción de la microbiota intestinal inducida por antibióticos mejora varios signos de multimorbilidad en este modelo de ratón.

En resumen, nuestros hallazgos sugieren que la disfunción mitocondrial en los linfocitos T modula la multimorbilidad relacionada con la edad mediante la pérdida de la simbiosis microbiota-huésped y la disfunción de la barrera intestinal.

### DOLOR POSTOPERATORIO EN EL RATÓN: CARACTERIZACIÓN FARMACOLÓGICA Y PAPEL DE LAS CÉLULAS INMUNITARIAS

Miriam Santos-Caballero, Miguel Ángel Huerta, Makeya Abduljabbar Hasoun, Rafael González-Cano, Enrique J Cobos

1. Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica e Instituto de Neurociencias, Universidad Granada e Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA.

El control farmacológico del dolor postoperatorio dista mucho de ser óptimo, puesto que la mayoría de los pacientes postquirúrgicos sufren dolor moderado o intenso a pesar del tratamiento analgésico. La laparotomía es el paso inicial para muchas cirugías abdominales, las cuales son las cirugías más frecuentes. Por lo tanto, es interesante caracterizar el dolor inducido por una laparotomía en animales de experimentación, y así profundizar en sus mecanismos de producción. Realizamos una laparotomía en ratones, mediante una incisión transversal de 1,5 cm hasta alcanzar la cavidad abdominal.

Usamos una sutura discontinua para cerrar la musculatura abdominal y el peritoneo, y un punto de colchonero horizontal para cerrar la piel. Valoramos la hipersensibilidad cutánea mediante el umbral de von Frey, el dolor en reposo mediante el análisis de las expresiones faciales de los ratones usando un algoritmo de inteligencia artificial basado en una red neuronal convolucional, y el dolor inducido por el movimiento mediante el análisis de la actividad exploratoria de los animales usando un actímetro de infrarrojos.

En el periodo postoperatorio inmediato (3,5 h), la laparotomía indujo una alodinia mecánica marcada, así como un incremento en el porcentaje de expresiones faciales de dolor y una disminución en la actividad locomotora. Para caracterizar farmacológicamente la laparotomía como modelo de dolor postoperatorio, usamos la administración del opioide morfina y del antiinflamatorio no esteroideo (AINE) ibuprofeno.

Cada conducta dolorosa explorada tuvo una sensibilidad diferente a estos fármacos. Mientras que morfina revirtió de manera más potente las expresiones faciales de dolor que la alodinia mecánica, no fue capaz de revertir el dolor inducido por el movimiento. Ibuprofeno mostró una potencia superior en la reversión de la alodinia mecánica comparada con el dolor en reposo, y pudo revertir significativa (aunque parcialmente) el dolor inducido por el movimiento tras la cirugía. Puesto que en pacientes postquirúrgicos es habitual asociar fármacos opioides con AINEs, también valoramos la asociación de morfina con ibuprofeno. La asociación de estos dos fármacos produjo un efecto sinérgico, alcanzando una reversión completa de los tres parámetros evaluados.

Las interacciones entre las células inmunitarias y las neuronas sensoriales juegan un papel clave en la generación del dolor de etiología diversa. Por lo tanto, estudiamos (mediante citometría de flujo) las células inmunitarias predominantes en la herida quirúrgica durante el periodo postoperatorio inmediato, y encontramos que el infiltrado inmunitario fue principalmente neutrofílico. La inhibición de la infiltración neutrofílica, mediante la administración de un anticuerpo frente al Ly6G, tuvo un efecto marginal en el desarrollo de la alodinia mecánica, mientras que tuvo un efecto muy marcado en el dolor en reposo y en el dolor inducido por el movimiento.

Nuestros resultados indican que las distintas facetas del dolor postquirúrgico difieren en su respuesta a fármacos analgésicos y en el papel de las células inmunitarias en sus mecanismos de producción.

#### Agradecimientos:

Agencia Estatal de Investigación (10.13039/501100011033 - PID2019-108691RB-I00, FPU21/02736 y PRE2020-096203), Junta de Andalucía (grupo CTS-109) y fondos FEDER.

### EFFECTOS EN LA SACIEDAD POSTPRANDIAL EN SUJETOS CON DIABETES TIPO 2 TRAS LA SUPLEMENTACIÓN CON UNA MEZCLA DE CACAO Y ALGARROBA RICA EN POLIFENOLES Y FIBRA

Marisol Villalva-Abarca<sup>1,2</sup>, Esther García-Díez<sup>2</sup>, José Ignacio Vicente-Díez<sup>4</sup>, Sara García-Cabrera<sup>4</sup>, María Ángeles Martín<sup>2,3</sup>, Sonia Ramos<sup>2,3</sup>, Jara Pérez-Jiménez<sup>2,3</sup>

1. Departamento de Química Física Aplicada, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid
2. Departamento de Metabolismo y Nutrición, Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN-CSIC), Madrid
3. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), ISCIII, Madrid,
4. Centro de Salud Monóvar, Gerencia Asistencial de Atención Primaria, Servicio Madrileño de Salud, Madrid.

La obesidad es la comorbilidad más frecuente en la diabetes tipo 2 (DT2) generando la situación conocida como “diabesidad”, donde se retroalimentan las características de estas dos patologías. Dada la alteración en la percepción de la saciedad en la obesidad, debido entre otros factores a la disregulación de adipocinas, resulta relevante encontrar estrategias que puedan revertirla. Por ello, el empleo de estrategias nutricionales puede retrasar la incorporación de nuevos medicamentos en el abordaje de la diabesidad. La fibra y los polifenoles han mostrado efectos beneficiosos en la regulación de la saciedad por mecanismos complementarios, como son, respectivamente, el retraso del vaciamiento gástrico y la modulación de la expresión y niveles de diversas hormonas relacionadas con la saciedad.

De esta manera, se diseñó un alimento soluble mezcla de cacao puro (60%) y harina de algarroba (40%), rico en polifenoles ( $16,7 \pm 0,6$  g/100 g, siendo el 70% flavanoles) y fibra dietética ( $55,7 \pm 0,9$  g/100 g). La influencia del consumo de este producto en la percepción de la saciedad fue evaluada en un estudio clínico nutricional aleatorizado y cruzado en sujetos con DT2, con sobrepeso/obesidad y medicados con metformina ( $n=20$ ). La intervención consistió en tres tratamientos separados por dos semanas: A) desayuno hipercalórico acompañado de la mezcla (10g), B) desayuno hipercalórico habiéndola consumido la noche antes y C) desayuno hipercalórico (control). En cada intervención se emplearon test validados (0-60-120-180-270 min.) para la determinación de la saciedad con preguntas referidas al deseo de comer en general, comer dulce o salado, sensación de hambre o plenitud, y cantidad que se ingeriría. Las preguntas fueron puntuadas de 0 a 10 y se calculó el área bajo la curva en todos los intervalos. Los valores se evaluaron para el grupo completo y clasificando a los individuos en función de su índice de masa corporal (IMC):  $IMC \geq 30$ , sobrepeso,  $n=8$ ;  $IMC \leq 30$ , obesidad,  $n=12$ .

Las intervenciones A y B redujeron significativamente ( $p < 0,05$ ) la sensación de hambre en el grupo completo, en comparación con la intervención control en el intervalo de 0-120 min. Así mismo, la intervención B redujo significativamente ( $p < 0,05$ ) en el deseo de comer en el grupo completo en el intervalo de 0-60 minutos. El consumo del producto la noche anterior (intervención B) también causó un descenso significativo ( $p < 0,05$ ) en el deseo de comer algo salado a tiempo 0 en los sujetos con obesidad. Y para el grupo con sobrepeso se encontraron diferencias significativas en su deseo de comer, en el intervalo 0-60 min, con el tratamiento B. Para las demás variables no se encontraron diferencias significativas.

Por tanto, el consumo de 10 g de la mezcla de cacao y algarroba por sujetos con DT2 con sobrepeso/obesidad puede regular la sensación de saciedad al ser consumido horas antes o junto con una comida hipercalórica. Esto puede atribuirse a una combinación de mecanismos de acción de la fibra y los polifenoles, tanto intactos como a través de sus metabolitos derivados, que deberán ser elucidados en estudios posteriores.

**Agradecimientos:** Este trabajo ha sido financiado por el RTI2018-095059-B-I00 financiado por MCIN/AEI/10.13039/501100011033/ y por FEDER “Una manera de hacer Europa”. M. Villalva-Abarca tiene un Contrato postdoctoral “Margarita Salas” (M.V.-A., financiado por: Ministerio de Universidades/UAM, (CA1/RSUE/2021-00588). E. García-Díez tiene un contrato de la Comunidad de Madrid (E.G.-D., PEJ-2020-AI/BIO-18529).

̄  
S U P L E M E N T O  
II SIMPOSIO · JÓVENES INVESTIGADORES

# NORMAS DE PUBLICACIÓN

## ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

### INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ANALES RANM

ANALES RANM (nombre abreviado según norma ISO-4 para revistas científicas: *An. R. Acad. Nac. Med., Madrid* e igualmente *An. RANM*) es una revista científico-médica de ámbito nacional e internacional que publica contenidos en relación con la salud, enfermedades y patologías que afectan al ser humano y artículos de interés en ciencias biomédicas básicas.

Es la revista científica oficial de la **Real Academia Nacional de Medicina de España**, edita 3 números al año, y acepta manuscritos en español e inglés. La Publicación tiene dos versiones: una impresa registrada con ISSN 0034-0634 y otra digital on-line registrada con ISSN 2605-2512 ([www.analesranm.es](http://www.analesranm.es)).

La revista ANALES de la Real Academia Nacional de Medicina de España se adhiere a las recomendaciones de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas elaboradas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, cuyo texto oficial se encuentra disponible en: <http://www.icmje.org/recommendations/>

### RESPONSABILIDADES Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA PUBLICACIÓN

ANALES RANM considera que la negligencia en investigación o en publicación es una infracción ética seria y tratará este tipo de situaciones de la manera necesaria para que sean consideradas como negligencia. Es recomendable que los autores revisen el Committee on Publication Ethics (COPE) y el International Committee of Medical Journal Editors para mayor información a este respecto. La revista ANALES RANM **no acepta material previamente publicado**. El plagio y el envío de documentos a dos revistas por duplicado se consideran actos serios de negligencia. El plagio puede tomar muchas formas, desde tratar de publicar trabajos ajenos como si fueran propios, copiar o parafrasear partes sustanciales de otro trabajo (sin atribución), hasta reclamar resultados de una investigación realizada por otros autores. El plagio, en todas sus formas posibles, constituye un comportamiento editorial no ético y, por tanto, se considera inaceptable. El envío/publicación duplicada ocurre cuando dos o más trabajos comparten la misma hipótesis, datos, puntos de discusión y conclusiones, sin que estos trabajos hayan sido citados mutuamente uno a otro. Las citas seguirán estrictamente las normas de Vancouver\*\* (al final del presente documento se muestran ejemplos e indicaciones al respecto).

### INVESTIGACIÓN HUMANA Y ANIMAL

Toda información identificativa no deberá ser publicada en declaraciones escritas, fotografías o genealogías.

Asimismo, no se podrán revelar nombres de pacientes, iniciales o números de historia clínica en materiales ilustrativos. Las fotografías de seres humanos deberán ir acompañadas de un consentimiento informado de la persona y que dicha persona revise el manuscrito previo a su publicación, en el caso de que dicho paciente pueda ser identificado por las imágenes o los datos clínicos añadidos en dicho manuscrito. Los rasgos faciales no deben ser reconocibles.

El Comité Editorial puede requerir a los autores añadir una copia (PDF o papel) de la aprobación de un Comité de Ética en el caso de trabajos con experimentación animal o ensayos clínicos (pacientes, material de pacientes o datos médicos), incluyendo una traducción oficial

y verificada de dicho documento. Se debe especificar en la sección ética que todos los procedimientos del estudio recibieron aprobación ética de los comités de ética relevantes correspondientes a nivel nacional, regional o institucional con responsabilidad en la investigación animal/humana. Se debe añadir igualmente la fecha de aprobación y número de registro. En caso de que no se hubiera recibido la aprobación ética, los autores deberán explicar el motivo, incluyendo una explicación sobre la adherencia del estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki (<https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos>).

### AUTORÍA

Todos los datos incluidos en la presentación de un manuscrito deben ser reales y auténticos. Todos los autores incluidos deben haber contribuido de forma significativa a la elaboración del documento, así como tiene la obligación de facilitar retracciones o correcciones, si fuera necesario, cuando se encuentren errores en el texto. En los artículos se recomienda un máximo de 6 autores, aunque se aceptan sugerencias concretas para más de 6 autores. Cada autor deberá especificar cómo desea que se cite su nombre (i.e., solo el primer apellido, los dos apellidos o unir ambos apellidos con guion). En caso de ser necesario, se requerirá que cada autor especifique el tipo y grado de implicación en el documento.

### REVISIÓN POR PARES

ANALES RANM publica documentos que han sido aceptados después de un proceso de supervisión por pares. Los documentos enviados serán revisados por "revisores ciegos" que no tendrán ningún tipo de conflicto de interés con respecto a la investigación, a los autores y/o a las entidades financiadoras. Los documentos serán tratados por estos revisores de forma confidencial y objetiva. Los revisores podrán indicar algunos trabajos relevantes previamente publicados que no hayan sido citados en el texto. Tras las sugerencias de los revisores y su decisión, los editores de la revista tienen la autoridad para rechazar, aceptar o solicitar la participación de los autores en el proceso de revisión. Tanto los revisores como los editores no tendrán conflicto de interés con respecto a los manuscritos que acepten o rechacen.

### LICENCIAS

En el caso de que un autor desee presentar una imagen, tabla o datos previamente publicados, deberá obtener el permiso de la tercera parte para hacerlo y citarla expresamente. Este permiso deberá estar reflejado por escrito y dirigido a la atención del editor de la revista ANALES RANM. Si la imagen, tabla o datos a publicar están basados en otros previamente publicados habrá de mencionarse dicha circunstancia.

En caso de que una institución o patrocinador participe en un estudio, se requiere de forma explícita su permiso para publicar los resultados de dicha investigación. En caso de presentar información sobre un paciente que pueda revelar su identidad, se requiere el consentimiento informado de dicho paciente por escrito.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de un manuscrito son responsables de reconocer y revelar cualquier conflicto de intereses, o potencial conflicto de intereses, que pueda sesgar su trabajo, o pudiera ser percibido como un sesgo en su

trabajo, así como agradecer todo el apoyo financiero y colaboraciones personales. ANALES RANM se adhiere a las directrices del International Committee of Medical Journal Editors, que está disponible en <http://www.icmje.org>, incluyendo aquellas de conflicto de intereses y de autoría. Cuando exista conflicto de intereses, deberá ser especificado en la Página de Título. De igual forma, el impreso de "Declaración de Transparencia" (ver impreso en Documentación Complementaria) deberá ser rellenado, firmado por todos los autores y remitido al editor de ANALES RANM. Los autores deberán mencionar el tipo de relación e implicación de las Fuentes financiadoras. Si no existe conflicto de intereses, deberá especificarse igualmente. Cualquier posible conflicto de intereses, financiero o de cualquier otro tipo, relacionado con el trabajo enviado, deberá ser indicado de forma clara en el documento o en una carta de presentación que acompañe al envío.

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

En el último párrafo de la sección Material y Métodos, los autores deberán comentar que los pacientes incluidos en el estudio dieron su consentimiento a participar después de haber sido informados de forma concienzuda acerca del estudio. El editor de ANALES RANM, si lo considera necesario, puede requerir la presentación de este consentimiento informado a los autores.

#### ENVÍO DE MANUSCRITOS

Los manuscritos deberán ser remitidos por internet a través de la dirección [www.analesranm.es](http://www.analesranm.es) en el enlace de Envío de Manuscritos (o en su defecto entregando el material en la secretaría de la RANM), cumplimentando debidamente todos los campos requeridos siguiendo las normas e instrucciones que aparecen en la misma. El texto del manuscrito (incluyendo primera página o página de título, resumen, cuerpo del artículo, agradecimientos y referencias) deberán incluirse en un único archivo. Las figuras y tablas deberán adjuntarse en archivos separados, usando un archivo para cada tabla o figura.

#### NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA TIPO DE ARTÍCULO

**Todos los títulos de los manuscritos, sean del tipo que sean, deberán ser enviados tanto en castellano como en inglés.**

#### ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Se considerarán trabajos de investigación clínica o básica todos aquellos relacionados con la medicina interna y con aquellas especialidades médico-quirúrgicas que representen interés para la comunidad científica.

Los tipos de estudios que se estiman oportunos son los estudios de casos controles, estudios de cohortes, series de casos, estudios transversales y ensayos controlados.

En el caso de ensayos controlados deberán seguirse las instrucciones y normativas expresadas en CONSORT disponible en [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org), o en otros similares disponibles en la web. La extensión máxima del texto será de 3000 palabras que deberán dividirse en las siguientes secciones: Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones. Además, deberá incluir un resumen de una extensión máxima de 300 palabras, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés, estructurado en Objetivos, Métodos, Resultados, Conclusiones.

Se acompañará de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés, recomendándose para las mismas el uso de términos MeSH (Medical Subject Headings de Index Medicus/Medline disponible en: <https://meshb.nlm.nih.gov/search>) y de términos del Índice Médico Español. Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de palabras médicas le recomendamos consulten el Diccionario de Términos Médicos editado por la Real Academia Nacional de Medicina de España. En total se admitirán hasta 40 referencias bibliográficas siguiendo los criterios Vancouver (ver más adelante). El número máximo de tablas y figuras permitidas será de 6. Una figura podrá estar a su vez formada por una composición de varias. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

#### ARTÍCULO ORIGINAL DE DOCENCIA

Se considerarán artículos docentes originales aquellos encaminados a mejorar y aportar nuevos datos sobre un enfoque práctico y didáctico de los aspectos docentes más importantes en las Ciencias de la Salud que ayuden a mejorar la práctica docente diaria. La extensión máxima del texto será de 2500 palabras. Se acompañará de un resumen no estructurado de hasta 250 palabras, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés. Así mismo se incluirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. El número máximo de referencias será de 20. Se podrá acompañar de hasta 3 tablas o figuras en los casos precisos. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

#### ARTÍCULO DE REVISIÓN

Son artículos que de forma sistemática intentan mostrar las evidencias más actuales sobre un tema de interés médico o médico-quirúrgico, tratando de establecer una serie de pautas a seguir en determinadas patologías. Los artículos de revisión podrán ser solicitados al autor de forma directa por parte del Comité Editorial (Editor y Editores Asociados) o bien remitidos de forma voluntaria por los autores. Los artículos de este tipo serán revisados por el Comité Editorial, por algún miembro del Comité Asesor/Científico y/o por Revisores externos.

La extensión máxima del artículo será de 4000 palabras divididas en una Introducción, Cuerpo o Síntesis de la revisión (podrán usarse los apartados y sub-apartados que se estimen oportunos) y Conclusiones. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés; De igual manera se añadirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. Se permitirán hasta 50 referencias bibliográficas y hasta 10 tablas o figuras. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

#### ARTÍCULO DE REVISIÓN EXTENDIDA

Idem que el "Artículo de Revisión" pero con una extensión de entre 4001 a 9500 palabras. Se considerará y evaluará tanto el Comité Científico como por el Editorial la aceptación y publicación de este tipo de artículos con carácter excepcional (como por ejemplo en situaciones de pandemia, alerta sanitaria, etc...). Estos artículos se dividirán igualmente en una Introducción, Cuerpo o Síntesis de la revisión (podrán usarse los apartados y sub-apartados que se estimen oportunos) y Conclusiones. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés; Se añadirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. Se permitirán hasta 50 referencias bibliográficas y hasta 14 tablas o figuras.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

#### CASOS CLÍNICOS

Se permitirá la elaboración y envío de casos clínicos interesantes y que tengan un mensaje que transmitir al lector. No se contemplarán casos clínicos habituales sin interés para la comunidad científica. Debe contener el título del trabajo en castellano e inglés. La longitud máxima de los casos será de 1500 palabras distribuidas en una Introducción, Caso Clínico y Discusión. El resumen tendrá una extensión máxima de 150 palabras y no necesitará ser estructurado. Dicho resumen deberá enviarse tanto en castellano como en inglés. De igual manera se añadirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. Se permitirá un máximo de 3 figuras o tablas.

El número máximo de referencias bibliográficas será de 10. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

#### EDITORIALES

Estos artículos podrán ser comentarios libres o apuntes basados en la experiencia clínica y/o investigadora del autor sobre temas de interés médico, bien a propósito de algún otro artículo publicado en el mismo número de la revista o bien respecto a temas de actualidad médica. No es necesario "resumen" ni que contengan "introducción" y/o "conclusiones". Sí serán necesarias las palabras clave. La extensión máxima del texto enviado será de 800-1000 palabras sin estructurar. Podría contener, si el autor lo considera, 1 figura o una tabla. Como máximo se permiten 10 citas bibliográficas.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

#### CARTAS AL EDITOR

Los artículos incluidos en esta sección podrán ser comentarios libres sobre algún tema de interés médico o bien críticas a artículos recientemente publicados (últimos 6 meses) en la revista ANALES RANM. Se aceptarán de manera excepcional críticas o comentarios publicados en otras Revistas si tienen un interés médico evidente. La extensión máxima del texto enviado serán 500 palabras sin estructurar. No es necesario incluir resumen ni palabras clave. Se podrá incluir 1 figura o tabla acompañando a la carta. Como máximo se permiten 5 citas bibliográficas. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

#### CRÍTICA DE LIBROS

En esta sección se permitirá la crítica y comentarios sobre un libro de ámbito médico o médico-quirúrgico en el que se destacarán los aspectos formales y científicos más importantes, así como las aportaciones fundamentales del mismo a la práctica clínica. Su extensión máxima será de 500 palabras. No es necesario resumen, palabras clave y no se permitirán tablas ni figuras, salvo la portada del libro. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx)

#### OTROS ARTÍCULOS

(Laudatios, Necrológicas, Artículos sobre figuras de la medicina, Artículos filosóficos, ...) Estos artículos, por su especial naturaleza, podrán tener una extensión de hasta 5.000 palabras. No es necesario resumen ni palabras clave al igual que no es obligatorio que contengan "introducción" y/o "conclusiones".

Así mismo las referencias bibliográficas, si las hubiere, no deberán de ir identificadas a lo largo del texto y solo bastará con la correspondiente mención al final del artículo. Como máximo se pueden indicar 10 referencias bibliográficas y contener 5 tablas /figuras. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

Estos tipos de artículos no serán publicados en la edición ordinaria de la revista ANALES RANM. Su difusión se realizará mediante un Suplemento Extraordinario editado anualmente.

#### CARACTERÍSTICAS FORMALES EN LA REDACCIÓN DEL MANUSCRITO

Cada trabajo, en función del tipo de artículo anteriormente expresado, deberá estar estructurado según se ha comentado. De forma general los trabajos deberán ir escritos en folios tamaño DIN A4 con una letra 10, tipo Times New Roman, con unos márgenes de 2.5cm y un interlineado de 1.5 con una justificación completa. Los artículos podrán enviarse en Español o Inglés, que son los dos idiomas oficiales de la revista.

Durante la elaboración del manuscrito podrán realizarse abreviaturas, previamente especificadas y aclaradas durante la primera aparición de la misma. Se recomienda uso de abreviaturas comunes en el lenguaje científico. No se permitirá el uso de abreviaturas en el título ni el resumen, únicamente en el cuerpo principal del manuscrito. Se deberá hacer especial hincapié en la expresión correcta y adecuada de las unidades de medida. Se considera fundamental y norma editorial la elaboración de un manuscrito que siga las instrucciones anteriormente mencionadas en cuanto a la estructura de cada uno de los tipos de artículos. La estructura general de envío de los artículos será la siguiente:

##### *Página inicial o Página de Título*

Deberá incluirse un Título sin más de 90 caracteres que sea lo suficientemente claro y descriptivo (en castellano e inglés).

Nombre y Apellidos de los autores - Indicar las Instituciones en las que Trabajan o proceden los autores - Incluir el nombre completo, dirección, e-mail y teléfono del Autor para la correspondencia.

Título breve: Sin superar los 50 caracteres - Añadir el número de palabras sin incluir el resumen y el número de tablas y figuras si procede.

##### *Segunda página o Página de Resumen y palabras clave*

Se deberá incluir un Resumen si procede según el tipo de manuscrito elegido, en el que deberá incluirse unos Objetivos (indicar el propósito del estudio de forma clara y breve), Métodos (indicando el diseño del estudio, pruebas realizadas, tipo de estudio, selección de pacientes y estudio estadístico), Resultados (los más significativos con su estudio estadístico correspondiente) y Conclusiones (énfasis en lo más importante de lo obtenido en el estudio). A continuación, se incluirán de 3 a 6 palabras clave.

##### *Tercera página o Página de Resumen y palabras clave en inglés*

Siguiendo las mismas recomendaciones anteriormente descritas en el punto anterior, pero en inglés.



#### *Cuarta página y siguientes*

Texto y Cuerpo del manuscrito con sus diferentes apartados -Introducción: Se incluirán los antecedentes más importantes, así como los objetivos del estudio a realizar.

Material y Métodos: Es la parte fundamental y más crítica del manuscrito. Es conveniente especificar el periodo de estudio, el tipo de población, el diseño del estudio, los procedimientos e instrumentos utilizados en el estudio, así como especificar los criterios de inclusión y de exclusión en el estudio. Deberá incluirse el tipo de estudio estadístico realizado según las características de las variables analizadas y estudiadas. Además, se añadirá si cumple con los requisitos éticos del comité del centro donde se ha llevado a cabo el estudio.

Resultados: Deben ser claros, concisos y bien explicados. Se intentará resumir parte de ellos en tablas para evitar confusión durante su lectura. Se recomienda no repetir información de las tablas o gráficos en el texto.

Discusión: Deberán discutirse los resultados obtenidos con respecto a los datos existentes en la literatura de una forma clara y científicamente adecuada. Se evitará repetir comentarios o datos contemplados en los apartados anteriores en la medida de lo posible.

Conclusiones: Se deberán destacar los aspectos más importantes de los datos obtenidos de forma breve y con mensajes directos.

#### Agradecimientos

Referencias o Bibliografía: Se incluirán las citas que el autor o autores hayan utilizado en la elaboración del manuscrito y quede constancia de ellas en el texto. Deberán ser ordenadas según su aparición en el texto y ser incluidas dentro del mismo entre paréntesis y con números arábigos. Las referencias seguirán estrictamente las normas de Vancouver\* (al final del presente documento se muestran ejemplos).

Tablas Deberán realizarse siguiendo los mismos criterios en cuanto a tamaño y tipo de letra, así como interlineado. Cada tabla será incluida en una página en solitario y deberá ser numerada de forma correlativa a su aparición en el texto con números arábigos. Deberá llevar un título explicativo del contenido de la misma de manera clara y concisa. El formato de realización de las tablas será .doc o .docx.

Figuras Tanto gráficos como fotografías, dibujos o esquemas se consideran figuras. Deberán numerarse según el orden de aparición en el texto. Cada una de las figuras llevará un título explicativo de las mismas, que deberá incluirse en el cuerpo principal del manuscrito tras las Referencias o Bibliografía. Cada figura deberá enviarse en un archivo individual principalmente en formato .tiff o .jpg con una calidad de al menos 300 dpi. Se añadirá además un pie de figura explicativo.

#### DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y PROCESO EDITORIAL COPYRIGHT

La Real Academia Nacional de Medicina de España, como propietaria de la revista ANALES RANM será responsable de custodiar los derechos de autoría de cada manuscrito. Los autores serán requeridos a completar un documento en lo que concierne a derechos de autoría y la transferencia de estos derechos a la revista ANALES RANM (mirar documento). El autor corresponsal está obligado a declarar si alguno de los autores es empleado del Gobierno de Reino Unido, Canadá, Australia o Estados Unidos de América o si tiene algún tipo de relación contractual con estas instituciones. En el caso de que un autor sea empleado de Estados Unidos de América, deberá especificar el número de contrato, así como si la investigación ha recibido fondos de Estados Unidos. Igualmente, si alguno de los autores pertenece al Instituto Médico Howard Hughes, deberá especificarlo.

La firma y acuerdo de copyright incluye:

Responsabilidad y garantía del autor: El autor garantiza que todo el material enviado a ANALES RANM es original y no ha sido publicado por otra revista o en otro formato. Si alguna parte del trabajo presentado ha sido previamente publicada, deberá especificarse en el manuscrito. El autor garantiza que ninguno de los datos presentados infringe los derechos de terceras partes y autoriza a ANALES RANM a usar el trabajo si fuera necesario.

Transferencia de derechos de uso: El autor transfiere a la Real Academia Nacional de Medicina de España todos los derechos concernientes al uso de cualquier material derivado del trabajo aceptado para publicación en ANALES RANM, así como cualquier producto derivado respecto a la distribución, transformación, adaptación y traducción, tal y como figura en el texto revisado de la Ley de Propiedad Intelectual.

Por tanto, los autores no estarán autorizados a publicar o difundir trabajos aceptados para publicación en ANALES RANM sin la expresa autorización escrita de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

#### PROCESO EDITORIAL Y REVISIÓN

Los manuscritos enviados son recibidos a través de un sistema de envío mediante página web (o email en su caso) y, una vez recibidos ANALES RANM informará a los autores si el manuscrito es aceptado, rechazado o requiere de un proceso de revisión. El proceso de revisión comienza tras la recepción y una evaluación formal del Editor o Editores Asociados.

Posteriormente, el manuscrito será enviado a un mínimo de dos revisores externos o miembros del Consejo Rector o del Comité Científico sin que aparezca el nombre de los autores, datos personales ni filiación de los mismos para asegurar un proceso de revisión apropiado y objetivo. Una vez que el informe del revisor externo se ha recibido, el Comité Editorial emitirá una decisión que será comunicada a los autores.

El primer proceso de revisión no durará más de dos meses. Si un manuscrito requiere cambios, modificaciones o revisiones, será notificado a los autores y se les dará un tiempo para que realicen dichos cambios. La cantidad de tiempo dependerá del número de cambios que se requieran. Una vez que la versión revisada sea enviada, los autores deberán resaltar los cambios realizados en un color diferente y adjuntar una carta de respuesta a los revisores donde se argumentan de forma clara dichos cambios realizados en el manuscrito.

El Comité Editorial de ANALES RANM se reserva el derecho de hacer cambios o modificaciones al manuscrito con el consentimiento y aprobación de los autores sin hacer cambios en el contenido. El objetivo de estos cambios será mejorar la calidad de los manuscritos publicados en la revista. Tras la aceptación de un artículo, este será enviado a prensa y las pruebas serán enviadas al autor.

El autor deberá revisar las pruebas y dar su aprobación, así como indicar cualquier error o modificación en un plazo de 48 horas. Pasado este tiempo, no se admitirán cambios en el contenido científico, el número o el orden de los autores.

En caso de que aparezca errores tipográficos u otros errores en la publicación final, el Comité Editorial junto con los autores publicarán una aclaración apropiada en el siguiente número de la revista. En el caso extremo en que los autores insistieran en hacer cambios no autorizados antes de la publicación final del artículo o violar los principios previamente mencionados, el Comité Editorial de ANALES RANM se reserva el derecho de no publicar el artículo.

## AGRADECIMIENTOS

En agradecimiento, los revisores recibirán un diploma o documento acreditativo reconociendo su contribución a ANALES RANM (requiere solicitud al Editor). El Comité Editorial y Científico añadirán nuevos revisores cada año y están siempre abiertos a las sugerencias de los revisores para mejorar la calidad científica de la revista.

## POLÍTICA EDITORIAL Y PUBLICIDAD

La revista ANALES RANM se reserva el derecho de admitir publicidad comercial relacionada con el mundo de las Ciencias de la Salud si lo cree oportuno. ANALES RANM, su Consejo Editorial y Científico y la Real Academia Nacional de Medicina no se hacen responsables de los comentarios expresados en el contenido de los manuscritos por parte de los autores.

## LISTADO DE COMPROBACIÓN

Este listado es muy útil a la hora de realizar la última revisión del artículo previa a su envío a la Publicación. Revisar y comprobar las siguientes tareas: Nombrar un autor de correspondencia y su correo electrónico. Preparar todos los archivos que deberá incluir el envío.

Sobre el Manuscrito verificar: • Que contiene la lista de palabras clave. • Que se incluyen todas las figuras y sus títulos correspondientes. • Que están todas las tablas (con el título, descripción y notas pertinentes). • Que todas las referencias a tablas y figuras en el texto coinciden con los archivos de tablas y figuras que envía. • Indicar si alguna de las figuras requiere impresión a color. • Que las imágenes tienen calidad y la adecuada resolución.

También tener presente: • Realizar una corrección ortográfica y gramatical. • Todas las citas del texto se hallan en el listado de referencias, y viceversa. • Obtener los permisos necesarios para el uso de material sujeto a derechos de autor, incluyendo el material que provenga de Internet. • Realizar las declaraciones de conflicto de intereses. • Revisar la normativa de la revista detallada en la presente Guía. • Citar explícitamente las fuentes y origen de contenidos externos.

### \* Ejemplos de referencias bibliográficas Normas Vancouver:

**Libro:** Autor/es. Título. Volumen. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año.

Lain Entralgo P. Historia de la medicina. Barcelona: Ediciones científicas y técnicas; 1998.

Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison's principles of internal medicine. Vol 1. 17th ed. New York: McGraw Hill; 2008.

Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012.

Si el Libro o Revista posee código DOI, por favor indicar.

### Capítulo de libro Autor/es del capítulo:

Autor/es. Título del capítulo. En: Director/Coordinador/Editor literario del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. Página inicial del capítulo-página final del capítulo.

Rader DJ, Hobbs HH. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012. p. 3145-3161.

Si el capítulo del Libro posee código DOI, por favor indicar.

### Artículo de revista Autores del artículo:

Artículo de revista Autores del artículo (6 autores máximo, si más de 6 autores, poner los 3 primeros *et al.*):

Título del artículo. Abreviatura de la revista. Año; Volumen (número): páginas.

Lyons RM, Marek BJ, Paley C et al (8 autores). Comparison of 24 months outcomes in chelated and no-chelated lower-risks patients with myelodysplastic syndromes in a prospective registry. *Leuk Res* 2014; 38(2):149-154.

Kautz L, Yang G, Vafre EV, Rivella S, Nemeth, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014; 46(7):678-684.

Griesshammer M, Gisslinger H, Mesa R. Current and future treatment options for polycythemia vera. *Ann Hematol* 2015 [Internet]. <https://doi.org/10.1077/s00277-015-2357-4>

Si el artículo de la Revista posee código DOI, por favor indicar.

### \*\* Ejemplos de citas de texto Normas Vancouver:

Las citas en el texto han de realizarse mediante "llamadas" con números arábigos entre paréntesis.

Cada trabajo citado deberá tener un **número único** asignado por estricto orden de citación. Aunque una obra sea citada en más de una ocasión mantendrá el mismo número en todas las citaciones.

Ejemplo: este tipo de neoplasia se observa en la imagen histológica de un modo evidente (1)...

Si se realiza una cita directa, ésta deberá de ser breve no más extensa de 5 renglones ó 50 palabras. Se insertará dentro del texto del manuscrito entre comillas, y el número de la citación entre paréntesis junto a la paginación que corresponda se colocará al final, después de las comillas y antes del signo de puntuación.

Ejemplo: "...el proceso neurodegenerativo se habrá ya manifestado clínicamente" (2, p.14).

Cada autor citado tendrá igualmente un **número único** aunque también puede integrarse el nombre del autor seguido por el número que le corresponda. Si el autor no es nombrado el número entre paréntesis aparecerá al final de la frase. Si la obra tiene más de un autor, citar en el texto el *primer autor et al.*

Ejemplo: Como indicó Tamames (3) este tipo de cirugía ha de plantearse ...

Para citar una obra que no tiene un autor concreto se debe usar lo que se denomina "autor corporativo".

Ejemplo: La Organización Mundial de la Salud (4) estima que el incremento de esta patología...

### Anales RANM 2020.

̄  
S U P L E M E N T O  
II SIMPOSIO · JÓVENES INVESTIGADORES

# ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA



Organizado por



REAL ACADEMIA NACIONAL  
DE MEDICINA DE ESPAÑA

INSTITUTO FUNDACIÓN  
TEÓFILO HERNANDO  
I+D del Medicamento/Drug Discovery



Con la colaboración de

farmaindustria

fundación  
ASISA+